

POWERED BY **Dialog**

A melanin concentrating hormone antagonist, useful as an appetite inhibiting agent and for the treatment and prevention of obesity

Patent Assignee: TAKEDA CHEM IND LTD

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 2001226269	A	20010821	JP 200046827	A	20000218	200169	B

Priority Applications (Number Kind Date): JP 200046827 A (20000218)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
JP 2001226269	A		88	A61K-031/55	

Abstract:

JP 2001226269 A

NOVELTY A melanin concentrating hormone antagonist.

DETAILED DESCRIPTION A melanin concentrating hormone antagonist containing a compound of the formula (1-I).

Ar=aromatic ring optionally substituted and condensed;

X1=1-5C divalent chain group optionally substituted;

X4=bond or divalent acyclic hydrocarbon optionally substituted, it can be combined with a substitution of Ar when Ar has substitution;

X2=bond, CO or divalent acyclic hydrocarbon optionally substituted;

X3=bond or divalent acyclic hydrocarbon optionally substituted;

R2=basic substitution,

or its salt.

INDEPENDENT CLAIMS are also included for

(1) a compound of formula (5-Ia); and

BEST AVAILABLE COPY

(2) a drug composition containing the above compound of the formula (5-Ia) or its salt, and a prodrug of the above compound of the formula (5-Ia).

R1=H, hydrocarbon optionally substituted, acyl or heterocyclic group optionally substituted;

A ring=benzene ring optionally substituted;

B ring=5- to 9-membered N-containing heterocyclic ring further substituted by 1 or 2 oxo;

X1a=O, NR3a, S, SO, SO2, SO2NR3a, SO2NHCONR3a, SO2NHC(=NH)NR3a, CS, CR3aR3b, C=CR3aR3b, C=N-R3a or CONR3a;

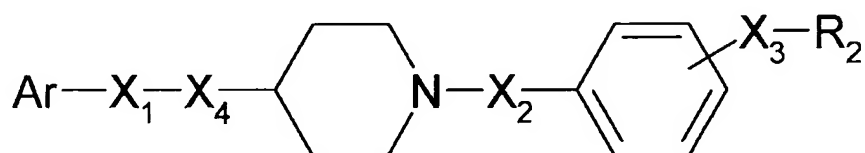
R3a, R3b=H, cyano, OH, amino, 1-6C alkyl or 1-6C alkoxy;

X4=bond or divalent acyclic hydrocarbon optionally substituted, it can be combined with A ring and it can be combined with a substitution of A ring when A ring has substitution,

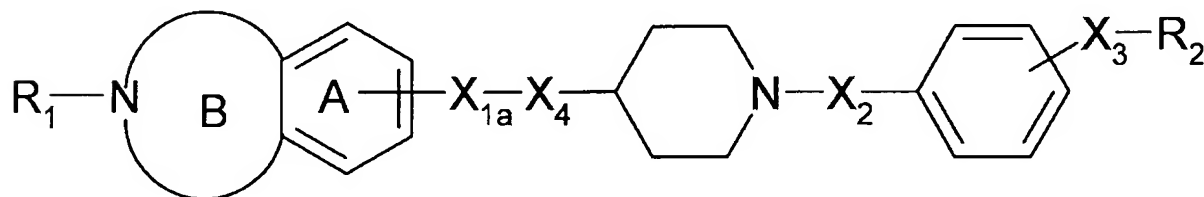
or its salt.

USE The melanin concentrating hormone antagonist is useful as an appetite inhibiting agent and for treating and preventing obesity.

pp; 88 DwgNo 0/0



(1-I)



(5-Ia)

Derwent World Patents Index

© 2004 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 14121615

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-226269

(P2001-226269A)

(43)公開日 平成13年8月21日(2001.8.21)

(51)IntCl ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/55		A 6 1 K 31/55	4 C 0 6 3
9/00		9/00	4 C 0 7 6
A 6 1 P 3/04		A 6 1 P 3/04	4 C 0 8 6
3/10		3/10	
5/04		5/04	
審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 88 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2000-46827(P2000-46827)

(22)出願日 平成12年2月18日(2000.2.18)

(71)出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72)発明者 石原 雄二

茨城県つくば市二の宮1丁目12番30号 エ

ミネンス二の宮305

(72)発明者 鈴木 伸宏

茨城県つくば市大字谷田部1077番地50

(72)発明者 竹河 志郎

茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 梅園

スクエアB棟305号

(74)代理人 100114041

弁理士 高橋 秀一 (外1名)

最終頁に続く

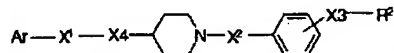
(54)【発明の名称】 メラニン凝集ホルモン拮抗剤

(57)【要約】

【課題】肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤を提供する。

【解決手段】式(1)

【化1】



[式中、Arは置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環を；X¹は置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基を；X²は結合手等を；X³は結合手等を；X⁴は結合手等を；R²は塩基性置換基を示す。]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

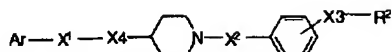
BEST AVAILABLE COPY

1

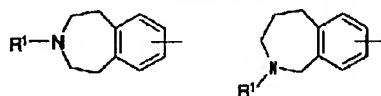
【特許請求の範囲】

【請求項1】式(1)

【化1】



〔式中、Arは置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環を示し；X'は置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基を示し；X'は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し、X'はArと結合していてもよく、また、Arが置換基を有する場合には、X'は該置換基と結合していてもよく；X'は結合手、COまたは置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し；X'は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し；R'は塩基性置換基を*



〔式中、R'は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す〕で表される基である請求項1記載の剤。

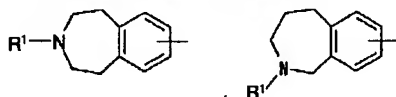
【請求項4】X'がCOまたはOである請求項1記載の剤。

【請求項5】X'がC₁₋₅、アルキレンである請求項1記載の剤。

【請求項6】X'がCOまたは(CH₂)_p（pは1ないし3の整数を示す）である請求項1記載の剤。

【請求項7】X'が結合手または(CH₂)_q（qは1ないし3の整数を示す）である請求項1記載の剤。

【請求項8】R'で示される塩基性置換基が、置換基を*



〔式中、R'は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す〕で表される基；X'がCOまたはO；X'がC₁₋₅、アルキレン；X'がCOまたはCH₂；X'が結合手またはCH₂；かつR'がジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アミノ、N-メチルアミノ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルまたは1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルである請求項1記載の剤。

【請求項11】R'が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₅、アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₅、アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₁₋₅、アルキル基である請求項10記載の剤。

【請求項12】メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

(2)

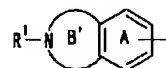
特開2001-226269

2

*示す。〕で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【請求項2】Arが式

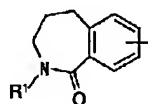
【化2】



〔式中、R'は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を；A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を；B'環はオキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を示す〕で表される基である請求項1記載の剤。

【請求項3】Arが式

【化3】



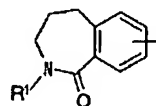
または

20*有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいグアニジノ基、または置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基である請求項1記載の剤。

【請求項9】R'が、それぞれ1ないし2個のC₁₋₅、アルキルで置換されていてもよいアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、アミノ基、または4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル基である請求項1記載の剤。

【請求項10】Arが式

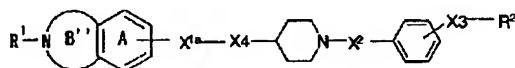
【化4】



または

【請求項13】式(1a)

【化5】



〔式中、R'は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示し；A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し；B'環は1または2個のオキシ基でさらに置換された5ないし9員の含窒素複素環を示し；X'はO、NR^{3a}、S、SO、SO₂、SO₂NR^{3a}、SO₂NHCONR^{3a}、SO₂NHC(=NH)NR^{3a}、CS、CR^{3a}R^{3b}、C=CR^{3a}R^{3b}、C=N-R^{3a}またはCONR^{3a}（ここで、R^{3a}およびR^{3b}はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C₁₋₅、

3

アルキル基またはC₁-アルコキシ基を示す。)を示し; X'は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し、X'はA環と結合していてもよく、また、A環が置換基を有する場合には、X'は該置換基と結合していてもよく; X'は結合手、COまたは置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し; X'は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し; R'は塩基性置換基を示す。]で表される化合物またはその塩。

【請求項14】請求項13記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項15】請求項13記載の化合物のプロドラッグ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬、より詳しくは食欲抑制剤、肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤に関する。また、本発明は、メラニン凝集ホルモン拮抗剤などとして有用な新規ピペリジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことのできない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加がひざなどの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見出されつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン(以下、MCHと略記することもある)は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている[ネイチャー(Nature)、396巻、670頁、1998年]。

【0003】ピペリジン誘導体としては、例えばコリンエステラーゼまたはアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する以下の化合物が報告されている。

1) EP-A-607864(特開平7-20684

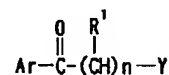
(3)

特開2001-226269

4

5)に記載の下式化合物またはその塩。

【化6】

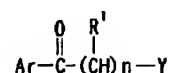


〔式中、Arは少なくとも一つの複素環が縮合した三環式縮合ベンゼン環基であって、置換基を有していてもよく、nは2ないし10の整数を示し、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰返しにおいて異なってもよく、Yはそれぞれ置換基を有していてもよい4-ピペリジニル基、1-ピペリジニル基または4-ベンジル-1-ピペリジニル基を示す〕

具体例としては、8-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-オキソプロピル]-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン、1-(1, 2, 2a, 3, 4, 5-ヘキサヒドロベンズ[c,d]インドール-6-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノンなどが記載されている。

2) EP-A-655451(特開平7-309835)に記載の下式化合物またはその塩。

【化7】

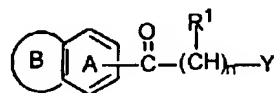


〔式中、Arは置換基を有していてもよい四環式縮合複素環基を示し、nは1ないし10の整数を示し、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰返しにおいて異なってもよく、Yはそれぞれ置換基を有していてもよいアミノ基または含窒素飽和複素環基を示す〕

具体例として、3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-オキソプロピル]-7, 11b, 12, 13-テトラヒドロ-5H-イソインドロ[2, 1-b][2]ベンズアゼピン-7-オン、2-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-4, 5, 7a, 8, 9, 10, 11, 11a-オクタヒドロ-6H-ピリド[3, 2, 1-ijk]カルバゾール-6-オンなどが記載されている。

3) EP-A-567090(特開平6-206875)に記載の下式化合物またはその塩。

【化8】



〔式中、A環はさらに置換基を有していてもベンゼン環を、B環は同一または異なるヘテロ原子を2個以上含む非芳香性複素環であって、置換基を有していてもよく、

50

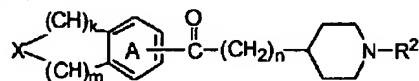
5

R¹は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰返しにおいて異なってもよく、Yは置換基されていてもよいアミノ基または置換基されていてもよい含窒素飽和複素環基を、nは1ないし10の整数を示す]

具体例として、3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンズオキサゼピン-7-イル)-1-プロパノンなどが記載されている。

4) EP-A-487071 (特開平5-140149)に記載の下式化合物またはその塩。

【化9】

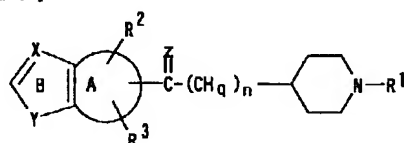


〔式中、XはR¹-N< (R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示す)、酸素原子または硫黄原子を示し、R²は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、kは0~3の整数を、mは1~8の整数を、nは1~6の整数を示す]

具体例として、3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1-プロパノン、3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノンなどが記載されている。

5) WO 93/07140に記載の下式化合物またはその塩。

【化10】



〔式中、環Aはベンゾ、チエノ、ピリド、ピラジノ、ピリミド、フラノ、セレノ、ピロロ、チアゾロまたはイミダゾロを示し、R¹は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシおよびハロゲンから選ばれる置換基を1ないし2個それぞれ有していてもよいフェニル、フェニル-C₁₋₆アルキル、シンナミルまたはヘテロアリールメチル (該ヘテロアリールとしては、イミダゾロ、チアゾロ、チエノ、ピリドまたはイソオキサゾロ等を示す) を示し、R²およびR³はそれぞれ、i) 水素原子、ii) C₁₋₆アルコキシまたはiii) フッ素、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、ハロゲン、ニトロ、シアノおよび式: CO₂R⁴、CONHR⁴、NR⁴R⁵、NR⁴CO R⁵またはSO₂CH₂Ph (式中、R⁴およびR⁵はそれぞれ、水素原子またはC₁₋₆アルキルを示すか、NR⁴R⁵ 50

(4)

特開2001-226269

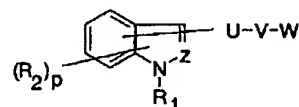
6

'のR⁴およびR⁵は、隣接する窒素原子と共に窒素原子を少なくとも1個含む4ないし8員環 (環の他の構成原子は炭素、酸素または窒素) を形成、NR⁴COR⁵のR⁴およびR⁵は隣接する窒素原子および炭素原子と共に4ないし8員ラクタム環を形成、およびpは0、1または2を示す) で表される基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₁₋₆アルキルを示し、またはR⁴およびR⁵は隣接する炭素原子と共に5ないし6員環 (環の構成原子は、炭素、窒素および酸素から選ばれ、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシまたはラクタム環が挙げられる) を形成、Xは窒素またはCHを示し、Yは酸素、硫黄またはNR⁶を示し、R⁶はi) 水素原子、ii) C₁₋₆アルキル、iii) COC₁₋₆アルキルまたはiv) C₁₋₆アルキルを1ないし5個有していてもよいSO₂-フェニルを示し、nは1ないし4の整数を示し、qはそれぞれ1または2を示し、Zは酸素または硫黄を示す]

具体例としては、1-(2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]-1-プロパノン、1-(6-メチルベンゾ[b]チエ-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]-1-プロパノン、1-(6-メチルインドール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]-1-プロパノンなどが記載されている。

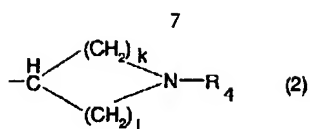
6) EP-A-562832 (特開平6-41070)に記載の下式化合物またはその塩。

【化11】



〔式中、R₁およびR₂は、それぞれ水素原子、下記置換基群Aより選択された基、または下記置換基群Aより選択された1ないし3個の置換基 (同一又は異なって) をそれぞれ有していてもよいアリール基、アラルキル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールアミノ基、アリールアミノアルキル基、複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基; pは1ないし3の整数を示す。; Uは式: -CO- または -CH(O R₃)- で表わされる基 (式中、R₃は水素原子または水酸基の保護基を示す); Vは式: -(CH=CH)m-(CH₂)n- で表わされる基 (式中、mは0ないし2、nは0ないし7の整数を示す。但し、mおよびnが同時に0であることはない); Wは環内窒素原子上にVと結合点を有する含窒素複素環基、式

【化12】



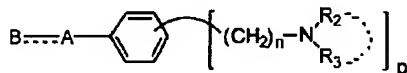
で表わされる基（式中、 k および l は同一又は異なって1ないし4、 R_4 は後記の R_1 および R_2 と同意義を有する）；前記一般式（2）において、環アルキレン基が5ないし6員環を形成するとき、該5ないし6員環中のエチレン基と1ないし2個のベンゼン環が縮合してなる基、又は式： ---NR_1R_2 で表わされる基（式中、 R_1 および R_2 はそれぞれ、水素原子、下記置換基群Aより選択される基、または下記置換基群Aより選択された1ないし3個の置換基（同一又は異なって）をそれぞれ有していてもよいアリール基、アリールカルボニル基、アラールキル基、複素環基もしくは複素環アルキル基を示す。）を示す。

置換基群A：低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アラールキル基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノアルキル基、低級アルキルアミノアルキル基、ニトロ基、シアノ基、スルフォニル基、低級アルキルスルフォニル基、ハロゲノアルキルスルフォニル基、低級アルカノイル基、アリールカルボニル基、アリールアルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲノ低級アルキル基、N-低級アルキル、N-シアノアミノ基、N-低級アルキルおよびN-メチルアミノメチル基]

具体例としては、1-メチル-3-[3-(1-ベンジル-4-ビベリル)プロピオニル]インドール、1-メチル-3-[3-[1-(3-フルオロベンジル)-4-ビベリル]プロピオニル]-5-フルオロインドール、1-メチル-3-[3-[1-(2-クロロベンジル)-4-ビベリル]プロピオニル]インダゾールなどが記載されている。

7) EP-A-0 378 207に記載の下式化合物またはその塩。

【化13】



【式中、Bは置換されていてもよい飽和又は不飽和の5~7員アザ複素環状基を示し、Aは結合手又は炭化水素残基、オキシ基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基を示し、 \cdots は単結合もしくは二重結合を示し（但し、Aが結合手を表すときは、 \cdots は単結合を表す）、 R_2 および R_3 はそれぞれ独立して水素原子もしくは置換基を有していてもよい炭化水素残基を示すか（但し、同時に水素原子ではない）又は、隣接する窒素原子とともに環状ア

(5)

特開2001-226269

8

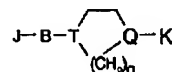
ミノ基を形成してもよく、 n は0、1又は2を示し、 p は1又は2を示す]

具体例として、3-[1-(フェニルメチル)ビベリジン-4-イル]-1-[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]-1-プロパノン、1-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-3-[1-(フェニルメチル)ビベリジン-4-イル]-1-プロパノンなどが記載されている。

8) EP-A-2 965 60（特開昭64-7915

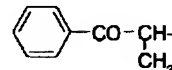
1）に記載の下式化合物またはその塩。

【化14】



【式中、Jは(a)置換若しくは無置換の次に示す基；(1)フェニル基、(2)ピリジル基、(3)ピラジリル基、(4)キノリル基、(5)シクロヘキシル基、(6)キノキサリル基または(7)フリル基、(b)フェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価または二価の基；(1)インダニル、(2)インダニル、(3)インデニル、(4)インデニル、(5)インダンジオニル、(6)テトラロニル、(7)ベンズスベロニル、(8)インダノリル、(9)式

【化15】



で示される基、(c)環状アミド化合物から誘導される一価の基、(d)低級アルキル基、または(e)式 $\text{R}_1 \text{---} \text{CH=CH---}$ （式中、 R_1 は水素原子または低級アルコキシカルボニル基を意味する）で示される基を意味する。Bは式 $\text{---}(\text{CHR}_1)_n \text{---}$ で示される基、式 $\text{---CO---}(\text{CHR}_2)_n \text{---}$ で示される基、式 $\text{---NR}_3 \text{---}(\text{CHR}_2)_n \text{---}$ （式中、 R_3 は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基、置換されていてもよいフェニル基またはベンジル基を意味する）で示される基、式 $\text{---CO---NR}_4 \text{---}(\text{CHR}_2)_n \text{---}$ （式中、 R_4 は水素原子、低級アルキル基またはフェニル基を意味する）で示される基、式 $\text{---CH=CH---}(\text{CHR}_2)_n \text{---}$ で示される基、式 $\text{---O---COO---}(\text{CHR}_2)_n \text{---}$ で示される基、式 $\text{---O---CO---NH---}(\text{CHR}_2)_n \text{---}$ で示される基、式 $\text{---NH---CO---}(\text{CHR}_2)_n \text{---}$ で示される基、式 $\text{---CH}_2 \text{---CO---NH---}(\text{CHR}_2)_n \text{---}$ で示される基、式 $\text{---}(\text{CH}_2)_2 \text{---CO---NH---}(\text{CHR}_2)_n \text{---}$ で示される基、式 $\text{---C(OH)H---}(\text{CHR}_2)_n \text{---}$ で示される基（以上の式中、 n は0または1~10の整数を意味する。 R_2 は式 $\text{---}(\text{CHR}_2)_n \text{---}$ で示されるアルキレン基が置換基を持たないか、または1つまたは1つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子またはメチル基を意味する）、式 $\text{---}(\text{CH=CH=CH})_b \text{---}$ （式中、 b は1

40

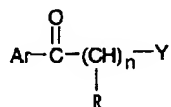
50

9

～3の整数を意味する)で示される基、式 $=CH-(CH_2)_c-$ (式中、cは0または1～9の整数を意味する)で示される基、式 $=(CH-CH)_d-$ (式中、dは0または1～5の整数を意味する)で示される基、式 $-CO-CH=CH-CH_2-$ で示される基、式 $-CO-CH_2-C(OH)H-CH_2-$ で示される基、式 $-C(CH_3)H-CO-NH-CH_2-$ で示される基、式 $-CH=CH-CO-NH-(CH_2)_2-$ で示される基、式 $-NH-$ で示される基、式 $-O-$ で示される基、式 $-S-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基または低級アルコキシカルボニル基を意味する。Tは窒素原子または炭素原子を意味する。Qは窒素原子、炭素原子または式 $>N-O$ で示される基を意味する。Kは水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されていてもよいシンナミル基、低級アルキル基、ピリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはアシル基を意味する。qは1～3の整数を意味する。式中、 $\cdot\cdot\cdot$ は単結合もしくは二重結合を意味する。) 具体例として、1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、N-[4'-(1'-ベンジルピペリジル)エチル]-2-キノキサリンカルボン酸アミド、4-[4'-(N-ベンジル)ピペリジル]-p-メトキシブチロフェノン、1-[4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5H-1-ベンツアゼピン-2-オンなどが記載されている。また、ピペリジン誘導体としては、例えば熱産生促進作用を有する以下の化合物が報告されている。

9) WO 98/46590に記載の下式化合物またはその塩。

【化16】



〔式中、Arは置換基を有していてもよく、縮合していてもよいフェニル基を示し、nは1ないし10の整数を示し、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰り返しにおいて異なってもよく、またRがArまたはArの置換基と結合していてもよく、Yは置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基を示す。〕

具体例として、3-[[4-[4-[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンツアゼピン-7-イル]-4-オキシブチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミドや4-[1

(6)

特開2001-226269

10

-[[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]-1-[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンツアゼピン-7-イル]-1-ブタノンなどが記載されている。しかしながら、上記化合物がメラニン凝集ホルモン拮抗剤として有用であるとの報告はなされていない。

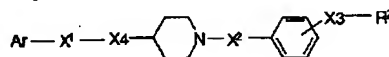
【0004】

〔発明が解決しようとする課題〕MCHの拮抗薬は優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されるが、未だMCH拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド化合物は知られていない。このような状況下、食欲抑制剤あるいは肥満症の予防・治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なメラニン凝集ホルモン拮抗剤の開発が切望されている。

【0005】

〔課題を解決するための手段〕本発明者らは、このような現状に鑑み、メラニン凝集ホルモン(MCH)拮抗作用を有する化合物について鋭意検討した結果、ピペリジン環の1位と4位それぞれに、特異な化学構造を有する異なる側鎖が置換した、式

【化17】

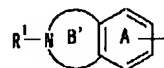


〔式中、Arは置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環を示し；X'は置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基を示し；X'は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し、X'はArと結合していてもよく、また、Arが置換基を有する場合には、X'は該置換基と結合していてもよく；X'は結合手、COまたは置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し；X'は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し；R'は塩基性置換基を示す。〕で表される化合物またはその塩(以下、化合物(1)と略記することがある)が優れたMCH拮抗作用を有するなど、医薬として優れた性質を示すことを見出し、これに基づいて本発明を完成した。すなわち、本発明は、

1) 化合物(1)を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤；

2) Arが式

【化18】



〔式中、R'は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を；A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を；B'環はオキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を示す〕で表される基である

(7)

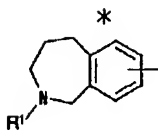
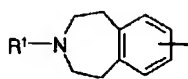
特開2001-226269

11

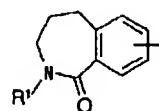
12

前記1)記載の剤；

3) Ar が式



または

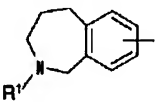
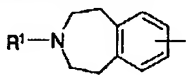


〔式中、R'は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す〕で表される基である前記1)記載の剤；

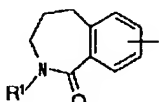
4) X'がCOまたはOである前記1)記載の剤；

5) X'がC₁₋₃アルキレンである前記1)記載の剤；6) X'がCOまたは(CH₂)_p。(pは1ないし3の整数を示す)である前記1)記載の剤；7) X'が結合手または(CH₂)_q。(qは1ないし3の整数を示す)である前記1)記載の剤；

8) R'で示される塩基性置換基が、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい5ないし※



または



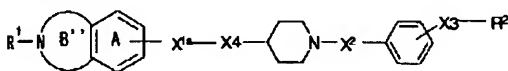
〔式中、R'は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す〕で表される基；X'がCOまたはO；X'がC₁₋₃アルキレン；X'がCOまたはCH₂；X'が結合手またはCH₂；かつR'がジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アミノ、N-メチルアミノ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルまたは1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルである前記1)記載の剤；

11) R'が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基である前記10)記載の剤；

12)メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である前記1)記載の剤；

13) 式(Ia)

〔化21〕



〔式中、R'は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す；A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す；B'環は1または2個のオキソ基でさらに置換された5ないし9員の含窒素複素環を示す；X'はO、NR^{3a}、S、SO、SO₂、SO₂NR^{3a}、SO₂NHCONR^{3a}、SO₂NHC(=NH)NR^{3a}、CS、CR^{3a}R^{3b}、C=CR^{3a}R^{3b}、C=N-R^{3a}またはCONR^{3a}(ここで、R^{3a}およびR^{3b}はそれぞれ独立して、

*〔化19〕

※7員環状アミノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいグアニジノ基、または置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基である前記1)記載の剤；

9) R'が、それぞれ1ないし2個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、アミノ基、または4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル基である前記1)記載の剤；

10) Ar が式

〔化20〕

水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を示す。)を示す；X'は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し、X'はA環と結合していてもよく、また、A環が置換基を有する場合には、X'は該置換基と結合していてもよく；X'は結合手、COまたは置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示す；X'は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示す；R'は塩基性置換基を示す。〕で表される化合物またはその塩(以下、化合物(Ia)と略記することがある)；

14) 化合物(Ia)を含有してなる医薬組成物；

15) 化合物(Ia)のプロドラッグなどに関する。

【0006】Arで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環」における「置換基」としては、例えば、(i)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(ii)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(iii)C₁₋₃アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、(iv)ニトロ基、(v)シアノ基、(vi)ヒドロキシ基、(vii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(viii)C₃₋₆シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、(ix)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(x)アミノ基、(xi)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど)、(xii)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、(xiii)5ないし7員環状アミ

13

ノ基、(xiv) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノなど)、(xv) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど)、(xvi) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなど)、(xvii) カルボキシ基、(xviii) C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、(xix) C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル(例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど)、(xx) カルバモイル基、(xxi) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイルなど)(xxii) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例えば、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなど)、(xxiii) C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど)、(xxiv) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル(例えば、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニルなど)、(xxv) C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)、(xxvi) モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基(例えばベンジル、フェニルエチルなどのモノ-フェニル- C_{1-6} アルキル基など)、(xxvii) ジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基(例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジ-フェニル- C_{1-6} アルキル基など)、(xxviii) モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基(例えばフェニルメチルカルボニルオキシ、フェニルエチルカルボニルオキシなどのモノ-フェニル- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基など)、(xxix) ジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、ジフェニルメチルカルボニルオキシ、ジフェニルエチルカルボニルオキシなどのジ-フェニル- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基など)、(xxx) C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェノキシなど)、(xxxi) モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例えばフェニルメチルカルボニル、フェニルエチルカルボニルなどのモノ-フェニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル基など)、(xxxii) ジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例えば、ジフェニルメチルカルボニル、ジフェニルエチルカルボニルなどのジ-フェニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル基など)、(xxxiii) C_{6-14} アリール-カルボニル基(例、ベンゾイルなど)、(xxxiv) C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基(例、フェノキシカルボニルなど)、(xxxv) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例えば、フェニル-メチルカル

(8)

特開2001-226269

14

バモイル、フェニル-エチルカルバモイルなどのフェニル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基など)、(xxxvi) C_{6-14} アリール-カルバモイル基(例、フェニルカルバモイルなど)、(xxxvii) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、フェニル-メチルカルボニルアミノ、フェニル-エチルカルボニルアミノなどのフェニル- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基など)、(xxxviii) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルアミノ(例えば、フェニル-メチルアミノ、フェニル-エチルアミノなどのフェニル- C_{1-6} アルキルアミノ基など)、(xxxix) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、フェニル-メチルスルホニル、フェニル-エチルスルホニルなどのフェニル- C_{1-6} アルキルスルホニル基など)、(xxxx) C_{6-14} アリールスルホニル基(例、フェニルスルホニルなど)、(xxxxi) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルフィニル基(例えば、フェニル-メチルスルフィニル、フェニル-エチルスルフィニルなどのフェニル- C_{1-6} アルキルスルフィニル基など)、(xxxxii) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基(例えば、フェニル-メチルスルホニルアミノ、フェニル-エチルスルホニルアミノなどのフェニル- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基など)、(xxxxiii) C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基(例、フェニルスルホニルアミノなど)などが挙げられる。

10

20

30

40

【0007】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)などが挙げられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど)などが挙げられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブ

50

15

トキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど）などが挙げられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ベンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

【0008】前記「5ないし7員環状アミノ基」としては、例えば、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基などが挙げられ、具体例としては、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。

【0009】前記「 C_{6-14} アリール基」、「モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基」、「ジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基」、「モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基」、「ジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基」、「 C_{6-14} アリールオキシ基」、「モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニル基」、「ジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニル基」、「 C_{6-14} アリール-カルボニル基」、「 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基」、「 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基」、「 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルアミノ」、「 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニル基」、「 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニル基」、「 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基」および「 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基」は、さらに、例えば、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシルなど）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ヒドロキシ、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルオキシ（例、ベンジルオキシなど）、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど）、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、ニトロ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、

(9)

特開2001-226269

16

メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、 C_{6-14} アリール-カルボニル（例、ベンゾイルなど）などから選ばれた1ないし4個の置換基を有していてもよい。

【0010】Arで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環」における「置換基」は、好ましくは、(i) アミノ基、(ii) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど）、(iii) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、(iv) 1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど）、(v) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、(vi) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど）、(vii) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルアミノ（例えば、フェニル-メチルアミノ、フェニル-エチルアミノなどのフェニル- C_{1-6} アルキルアミノなど）、(viii) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例えば、フェニル-メチルスルホニルアミノ、フェニル-エチルスルホニルアミノなどのフェニル- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノなど）、(ix) C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノなど）、(x) ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロルなど）、(xi) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチルなど）、(xii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシなど）などである。なかでも、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど）などが好ましい。

【0011】Arで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環」における「芳香環」としては、例えば、ベンゼン環、5または6員芳香族複素環などが挙げられる。該「5または6員芳香族複素環」としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5または6員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ピリジン、ピラジン、ビリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリア

40

50

17

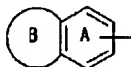
ゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどが挙げられる。A_rにおける「芳香環」は、好ましくはベンゼン環である。

【0012】A_rで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環」において、「芳香環」が縮合する例としては、例えば、(1)芳香環と置換基を有していてもよい単環式複素環とが縮合する場合、

(2)芳香環と置換基を有していてもよい2環式複素環とが縮合する場合、あるいは芳香環と同一または異なる2種の単環（但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である）とが縮合する場合、(3)芳香環と置換基を有していてもよい3環式複素環とが縮合する場合などが挙げられる。

【0013】上記(1)に関し、芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい単環式複素環とが縮合する場合の具体例としては、例えば、式

【化22】



〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、B環は置換基を有していてもよい複素環を示す〕で表される基などが挙げられる。A環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」における置換基としては、前記A_rで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」において例示した「置換基」が挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」における「複素環」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む4ないし14員（好ましくは5ないし9員）の芳香族または非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアゾリジン、イソオキサゾール、イミダゾリンなどが挙げられる。このうち、1個のヘテロ原子あるいは同一または異なる2個のヘテロ原子を含む5ないし9員の非芳香族複素環（例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリンなど）などが好ましい。特に、①例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有する非芳香族複素環、②1個の窒素原子と窒素原子、酸素原子および

(10)

特開2001-226269

18

硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子とを含有する非芳香族複素環などが好ましい。

【0014】B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」における「置換基」としては、例えば(i)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(ii)ニトロ基、(iii)シアノ基、(iv)オキソ基、(v)ヒドロキシ基、(vi)C₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチルなど）(vii)C₁₋₆アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシなど）、(viii)C₁₋₆アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなど）、(ix)アミノ基、(x)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど）、(xi)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、(xii)例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなど）、(xiii)C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、(xiv)C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、(xv)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルカルボニルなど）、(xvi)C₁₋₆アルキルカルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど）、(xvii)カルバモイル基、(xix)モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、(xx)ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど）、(xxi)C₁₋₆アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。該置換基は、好ましくはオキソ基、C₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチルなど）などであり、とりわけ、オキソ基などが好ましい。

【0015】B環が、環構成原子として窒素原子を有する場合、例えば、B環は環中に式

>N-R¹

〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す〕で表される基を有していてもよい。R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」に

50

19

における「炭化水素基」としては、例えば以下に例示する炭化水素基、すなわちアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラールキル基、これらの基の組み合わせによって得られる基などが挙げられる。該炭化水素における炭化水素数は、好ましくは1ないし16である。

(1) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など）

(2) アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなどの C_{2-6} アルケニル基など）

(3) アルキニル基（例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシニルなどの C_{2-6} アルキニル基など）

(4) シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基など）

(5) 架橋環式 C_{6-14} 飽和炭化水素基（例えば、ビスシクロ[3.2.1]オクト-2-イル、ビスシクロ[3.3.1]ノン-2-イル、アダマンタン-1-イルなどの架橋環式 C_{6-14} 飽和炭化水素基）

(6) アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-インデニル、2-アンスリルなどの C_{6-14} アリール基など、好ましくはフェニル基など）

(7) アラルキル基（例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシルなどのフェニル- C_{1-10} アルキル； α -ナフチルメチルなどのナフチル- C_{1-6} アルキル；ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジフェニル- C_{1-3} アルキルなどの C_{7-16} アラルキル基など）

(8) アリール-アルケニル基（例えばスチリル、シンナミル、4-フェニル-2-ブテニル、4-フェニル-3-ブテニルなどのフェニル- C_{2-12} アルケニルなどの C_{6-14} アリール- C_{2-12} アルケニル基など）

(9) アリール- C_{2-12} アルキニル基（例えば、フェニルエチニル、3-フェニル-2-プロピニル、3-フェニル-1-プロピニルなどのフェニル- C_{2-12} アルキニルなどの C_{6-14} アリール- C_{2-12} アルキニル基など）

(10) シクロアルキル-アルキル基（例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロブチルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘ

(11)

特開2001-226269

20

キシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルベンチル、シクロブチルベンチル、シクロペンチルベンチル、シクロヘキシルベンチル、シクロヘプチルベンチル、シクロプロピルヘキシル、シクロブチルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシルなどの C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基など）

(11) アリール-アリール- C_{1-10} アルキル基（例えばビフェニルメチル、ビフェニルエチルなどの C_{6-14} アリール- C_{6-14} アリール- C_{1-10} アルキル基など） R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{7-16} アラルキルなどである。なかでも、 C_{7-16} アラルキル基（例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピルなどのフェニル- C_{1-4} アルキルなど）などが好ましい。

【0016】 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、(i) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキソ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(vii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(viii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(ix) アミノ基、(x) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど）、(xi) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、(xii) 5ないし7員環状アミノ基、(xiii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、(xiv) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、(xv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど）、(xvi) カルボキシ基、(xvii) C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど）、(xviii) カルバモイル基、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど）、(xx) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど）、(xxii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニル（ジメチル）メチル、tert-ブトキシカルボニル（ジメチル）メチルなど）、(xxiii) カルボキシ- C

(12)

特開2001-226269

21

1-6アルキル基(例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシ(ジメチル)メチルなど)、(xxiv)置換基を有していてもよい複素環基、(xxv) C_{6-14} アリール基(例えば、フェニル、ナフチルなど)、(xxvi) C_{7-16} アラルキル基(例えば、ベンジルなど)、(xxvii)置換基を有していてもよいウレイド基、(xxviii)置換基を有していてもよいチオウレイド基、(xxix)置換基を有していてもよいアミノ基、(xxx)置換基を有していてもよいグアニジノ基、(xxxi)置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基、(xxxii)置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基、(xxxiii)置換基を有していてもよいアミノスルホニル基、(xxxiv)置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ、(xxcv)スルホ基、(xxcvi)スルフィノ基、(xxcvii)スルフェノ基、(xxcviii) C_{1-6} アルキルスルホ基(例えば、メチルスルホ、エチルスルホ、プロピルスルホなど)、(xxcix) C_{1-6} アルキルスルフィノ基(例えば、メチルスルフィノ、エチルスルフィノ、プロピルスルフィノなど)、(xxx) C_{1-6} アルキルスルフェノ基(例えば、メチルスルフェノ、エチルスルフェノ、プロピルスルフェノなど)、(xxxii)ホスホ基、(xxxiii)ジ- C_{1-6} アルコキシホスホリル基(例えば、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリルなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

【0017】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」、「5ないし7員環状アミノ基」としては、それぞれ前記A rで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0018】前記「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし6個(好ましくは1ないし4個)を含む5ないし14員(単環式または2ないし4環式)複素環から水素原子を1個除去してできる基などが用いられる。ここで、単環式複素環としては、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアゾリジン、イソオキサゾール、イミダゾリジン、トリアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、オキサチアジアゾール、トリアジン、テトラゾールなどが挙げら

22

れる。2環式複素環としては、例えば、インドール、ジヒドロインドール、イソインドール、ジヒドロイソインドール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、テトラヒドロベンズオキサゼピン、キナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンゾジオキサソール、ベンゾチアジン、イミダゾピリジンなどが挙げられる。3または4環式複素環としては、アクリジン、テトラヒドロアクリジン、ピロロキノリン、ピロロインドール、シクロペントインドール、イソインドロベンズアゼピンなどが挙げられる。「複素環基」は、好ましくは、上記した単環式複素環または2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基である。「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」において例示した「置換基」が挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

【0019】前記「置換基を有していてもよいウレイド基」および「置換基を有していてもよいチオウレイド基」における「置換基」としては、例えば(1)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(2) C_{7-16} アラルキル基(例、ベンジルなど)、(3)ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)などが挙げられる。ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」および「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、それぞれ前記A rで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよいウレイド基」としては、例えば、ウレイド、3-メチルウレイド、3-エチルウレイド、3-フェニルウレイド、3-(4-フルオロフェニル)ウレイド、3-(2-メチルフェニル)ウレイド、3-(4-メトキシフェニル)ウレイド、3-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレイド、3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド、3-ベンジルウレイド、3-(1-ナフチル)ウレイド、3-(2-ピフェニル)ウレイドなどが挙げられる。「置換基を有していてもよいチオウレイド基」としては、例えば、チオウレイド、3-メチルチオウレ

(13)

特開2001-226269

23

ド、3-エチルチオウレイド、3-フェニルチオウレイド、3-(4-フルオロフェニル)チオウレイド、3-(4-メチルフェニル)チオウレイド、3-(4-メトキシフェニル)チオウレイド、3-(2,4-ジクロロフェニル)チオウレイド、3-ベンジルチオウレイド、3-(1-ナフチル)チオウレイドなどなどが挙げられる。

【0020】前記「置換基を有していてもよいアミノ基」および「置換基を有していてもよいグアニジノ基」における「置換基」としては、例えば(1)C₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチルなど)、(2)ニトロ基を1ないし2個有していてもよいC₆₋₁₄アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば、アミノ、N¹-メチルアミノ、N¹-エチルアミノ、N¹-フェニルアミノ、N¹, N¹-ジメチルアミノ、N¹, N²-ジメチルアミノ、N¹-メチル-N²-エチルアミノ、N¹, N¹-ジエチルアミノ、N¹-メチル-N¹-フェニルアミノ、N¹, N¹-ジ(4-ニトロフェニル)アミノなどが挙げられる。「置換基を有していてもよいグアニジノ基」としては、例えばグアニジノ、3-メチルグアニジノ、3,3-ジメチルグアニジノ、3,3-ジエチルグアニジノなどが挙げられる。

【0021】前記「置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基」における「環状アミノカルボニル基」としては、例えば5ないし7員環状アミノ基(例、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど)とカルボニル基とが結合した基、すなわちピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニルなどが挙げられる。「置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基」における「置換基」としては、例えば(1)C₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチルなど)、(2)C₇₋₁₄アラルキル基(例、ベンジルなど)、(3)ニトロ基を1ないし2個有していてもよいC₆₋₁₄アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)、(4)ハロゲン化されていてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル基(例、ベンゾイル、フルオロベンゾイルなど)などが挙げられる。「置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基」としては、例えばピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、(4-メチルピペリジノ)カルボニル、(4-フェニルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンジルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンゾイルピペリジノ)カルボニル、[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]カルボニル、(4-メチルピペラジノ)カルボニル、(4-フェニルピペラジノ)カルボニル、[4-(4-ニトロフェニル)ピペラジノ]カルボニル、(4-ベンジルピペラジノ)カルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカル

24

ボニルなどが挙げられる。

【0022】前記「置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基」および「置換基を有していてもよいアミノスルホニル基」における「置換基」としては、例えばC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチルなど)などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基」としては、例えばアミノチオカルボニル、メチルアミノチオカルボニル、ジメチルアミノチオカルボニルなどが挙げられる。「置換基を有していてもよいアミノスルホニル基」としては、例えばアミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニルなどが挙げられる。

【0023】前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ」における「置換基」としては、例えば(1)ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(2)C₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチルなど)、(3)C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシなど)、(4)C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基(例、アセチルアミノなど)、(5)ニトロ基を1ないし2個有していてもよいC₆₋₁₄アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)などが挙げられる。「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ」としては、例えばフェニルスルホニルアミノ、(4-メチルフェニル)スルホニルアミノ、(4-クロロフェニル)スルホニルアミノ、(2,5-ジクロロフェニル)スルホニルアミノ、(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ、(4-アセチルアミノフェニル)スルホニルアミノ、(4-ニトロフェニル)フェニルスルホニルアミノなどが挙げられる。

【0024】R¹における「置換基」は、好ましくは、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、アミノチオカルボニル基、フェニルスルホニルアミノ基などである。

【0025】R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₇₋₁₄アラルキル基(好ましくはベンジル)などである。

【0026】R¹で示される「アシル基」としては、例えば、式：-(C=O)-R^{**}、-(C=O)-OR^{**}、-(C=O)-NR^{**}R^{**}、-SO₂-R^{**}、-SO-R

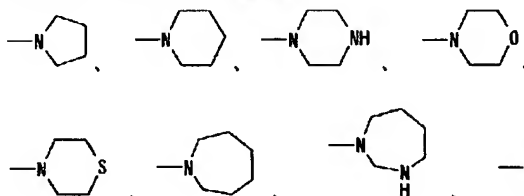
50

(14)

特開2001-226269

25

“、 $-(C=S)-OR^{**}$ または $-(C=S)NR^{**}R^{**}$ [式中、 R^{**} および R^{**} はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) 置換基を有しているもよい炭化水素基または (iii) 置換基を有しているもよい複素環基を示すか、 R^{**} と R^{**} とは互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有しているもよい含窒素複素環基を形成してもよい] で表されるアシル基などが挙げられる。このうち好ましくは、式： $-(C=O)-R^{**}$ または $-(C=O)-NR^{**}R^{**}$ [式中、各記号は前記と同意義を示す] で表されるアシル基である。 R^{**} または R^{**} で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」としては、前記 R^1 として例示した「置換基を有しているもよい炭化水素基」が用いられる。また、 R^{**} または R^{**} で示される「置換*



で表される基などが挙げられる。

【0028】該「置換基を有しているもよい含窒素複素環基」における「置換基」としては、前記B環で示される「置換基を有しているもよい複素環」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。 R^{**} および R^{**} は、好ましくは、(i) 水素原子、(ii) ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルキル、(iii) C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を1ないし3個有しているもよい C_{6-11} アリール (例、フェニルなど)、(iv) C_{7-11} アラルキル (例、ベンジルなど)、(v) 5または6員複素環基 (例、ビリジル、チエニル、フリルなど) などである。上記 R^1 で示される「アシル基」は、好ましくは、ホルミル、ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニルなど)、5ないし6員複素環カルボニル (例、ビリジルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニルなど)、 C_{6-11} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、 C_{7-11} アラルキル-カルボニル (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニルなど)、 C_{6-11} アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニルなど) などである。

【0029】 R^1 は、好ましくは、(1) 水素原子、(2) ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルキル、(3) ハロゲン原子、ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有しているもよい C_{7-11} アラルキル基 (好ましくはベンジル)、(4) ハロゲン化されてい

26

* 基を有しているもよい複素環基」としては、前記 R^1 で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」における「置換基」として例示した「置換基を有しているもよい複素環基」が用いられる。

【0027】 R^{**} と R^{**} とで形成される「置換基を有しているもよい含窒素複素環基」としては、例えば炭素原子および1個の窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有しているもよい5ないし9員 (好ましくは5ないし7員) の飽和含窒素複素環基などが挙げられる。より具体的には、例えば、式

【化23】

20 てもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、(5) C_{6-11} アリール-カルボニルなどである。 R^1 は、さらに好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有しているもよい C_{7-11} アラルキル基 (好ましくはベンジル) などである。

【0030】前記式

【化24】



[式中の記号は前記と同意義を示す] で表される基の具体例としては、例えば2, 3-ジヒドロベンゾフラン; 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラン; 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール; 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン; 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール; 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン等のベンズアゼピン; 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゾシン; 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2-ベンズアゾシン; 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンズアゾシンなどのベンズアゾシン; 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-1-ベンズアゾニン; 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-2-ベンズアゾニン; 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-3-ベンズアゾニン; 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-4-ベンズアゾニンなどのベンズアゾニン; 2, 3-ジヒドロベンズオキサゾー

(15)

特開2001-226269

27

ル等のベンズオキサゾール；2，3-ジヒドロベンゾチアゾール等のベンゾチアゾール；2，3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール等のベンズイミダゾール；3，4-ジヒドロ-1H-2，1-ベンズオキサジン，3，4-ジヒドロ-1H-2，3-ベンズオキサジン，3，4-ジヒドロ-2H-1，2-ベンズオキサジン，3，4-ジヒドロ-2H-1，4-ベンズオキサジン，3，4-ジヒドロ-2H-1，3-ベンズオキサジン，3，4-ジヒドロ-2H-3，1-ベンズオキサジン等のベンズオキサジン；3，4-ジヒドロ-1H-2，1-ベンゾチアジン，3，4-ジヒドロ-1H-2，3-ベンゾチアジン，3，4-ジヒドロ-2H-1，2-ベンゾチアジン，3，4-ジヒドロ-2H-1，4-ベンゾチアジン，3，4-ジヒドロ-2H-1，3-ベンゾチアジン等のベンゾチアジン；1，2，3，4-テトラヒドロシンノリン，1，2，3，4-テトラヒドロキナゾリン，1，2，3，4-テトラヒドロキノキサリン等のベンゾジアジン；3，4-ジヒドロ-1，2-ベンズオキサチン，3，4-ジヒドロ-2，1-ベンズオキサチン，2，3-ジヒドロ-1，4-ベンズオキサチン，1，4-ジヒドロ-2，3-ベンズオキサチン，4H-1，3-ベンズオキサチン，4H-3，1-ベンズオキサチン等のベンズオキサチン；3，4-ジヒドロ-1，2-ベンゾジオキシシ，2，3-ジヒドロ-1，4-ベンゾジオキシシ，1，4-ジヒドロ-2，3-ベンゾジオキシシ，4H-1，3-ベンゾジオキシシ等のベンゾジオキシシ；3，4-ジヒドロ-1，2-ベンズジチン，2，3-ジヒドロ-1，4-ベンズジチン，1，4-ジヒドロ-2，3-ベンズジチン，4H-1，3-ベンズジチン等のベンズジチン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，2-ベンズオキサゼビン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1，3-ベンズオキサゼビン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1，4-ベンズオキサゼビン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1，5-ベンズオキサゼビン，1，3，4，5-テトラヒドロ-2，1-ベンズオキサゼビン，1，3，4，5-テトラヒドロ-2，3-ベンズオキサゼビン，1，3，4，5-テトラヒドロ-2，4-ベンズオキサゼビン，1，2，4，5-テトラヒドロ-3，1-ベンズオキサゼビン，1，2，4，5-テトラヒドロ-3，2-ベンズオキサゼビン，1，2，3，5-テトラヒドロ-4，1-ベンズオキサゼビン等のベンズオキサゼビン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，2-ベンゾチアゼビン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1，4-ベンゾチアゼビン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1，5-ベンゾチアゼビン，1，3，4，5-テトラヒドロ-2，1-ベンゾチアゼビン，1，3，4，5-テトラヒドロ-2，4-ベンゾチアゼビン，1，2，4，5-テ

28

トラヒドロ-3，1-ベンゾチアゼビン，1，2，4，5-テトラヒドロ-3，2-ベンゾチアゼビン，1，2，3，5-テトラヒドロ-4，1-ベンゾチアゼビン等のベンゾチアゼビン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1，2-ベンゾチアゼビン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1，3-ベンゾチアゼビン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1，4-ベンゾチアゼビン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1，5-ベンゾチアゼビン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-2，3-ベンゾチアゼビン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-2，4-ベンゾチアゼビン等のベンゾチアゼビン；4，5-ジヒドロ-1，3-ベンゾジオキセビン，4，5-ジヒドロ-3H-1，2-ベンゾジオキセビン，2，3-ジヒドロ-5H-1，4-ベンゾジオキセビン，3，4-ジヒドロ-2H-1，5-ベンゾジオキセビン，4，5-ジヒドロ-1H-2，3-ベンゾジオキセビン等のベンゾジオキセビン；4，5-ジヒドロ-1H-2，3-ベンゾチエビン，1，5-ジヒドロ-2，4-ベンゾチエビン，3，4-ジヒドロ-2H-1，5-ベンゾチエビン，2，3-ジヒドロ-5H-1，4-ベンゾチエビン等のベンゾチエビン，3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，5-ベンズオキサゾシン，3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，6-ベンズオキサゾシン等のベンズオキサゾシン；3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，5-ベンゾチアゾシン，3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，6-ベンゾチアゾシン等のベンゾチアゾシン；1，2，3，4，5，6-ヘキサヒドロ-1，6-ベンゾジアゾシン等のベンゾジアゾシン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，6-ベンズオキサチオシン等のベンズオキサチオシン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，6-ベンゾジオキソシン等のベンゾジオキソシン；1，3，5-ベンゾトリオキセビン，5H-1，3，4-ベンゾトリオキセビン等のベンゾトリオキセビン；3，4-ジヒドロ-1H-5，2，1-ベンズオキサチアゼビン，3，4-ジヒドロ-2H-5，1，2-ベンズオキサチアゼビン，4，5-ジヒドロ-3H-1，4-ベンズオキサチアゼビン，4，5-ジヒドロ-3H-1，2，5-ベンズオキサチアゼビン等のベンズオキサチアゼビン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，3，4-ベンズオキサジアゼビン等のベンズオキサジアゼビン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，3，5-ベンズチアジエジン等のベンズチアジエジン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1，2，5-ベンゾトリアゼビン等のベンゾトリアゼビン；4，5-ジヒドロ-1，3，2-ベンゾオキサチエビン，4，5-ジヒドロ-1H-2，3-ベンズオキサチエビン，3，4-ジヒドロ-2H-1，5-ベンズオキサチエビン，4，5-ジヒドロ-3H-1，2-ベンズオキサチエビン，4，5-ジヒ

(16)

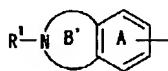
特開2001-226269

29

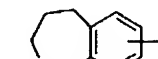
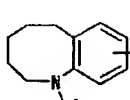
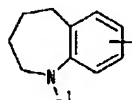
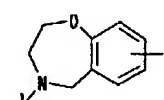
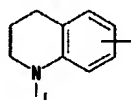
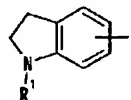
ドロ-3H-2, 1-ベンズオキサチエピン、2, 3-ジヒドロ-5H-1, 4-ベンズオキサチエピン、2, 3-ジヒドロ-5H-4, 1-ベンズオキサチエピンなどの2環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。なかでも、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンズオキサゼピンなどの2環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が好ましい。

【0031】「芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい単環式複素環とが縮合する場合」の好ましい例としては、例えば式

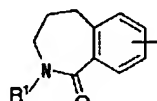
【化25】



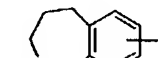
【式中、B'環はオキソ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を、その他の各記号は前記と同意義を示す】で表される基などが挙げられる。 *



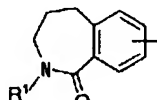
または



【式中、R'は前記と同意義を示す】で表される基などが挙げられる。なかでも、式



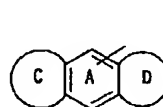
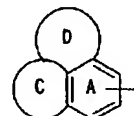
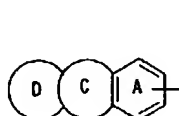
または



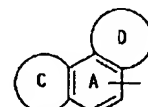
【式中、R'は前記と同意義を示す】で表される基などが好ましい。

【0033】上記(2)に関し、芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい2環式複素環とが縮合する場合、あるいは芳香環（好ましくはベンゼン環）と同一または異なる2種の単環（但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である）とが縮合する場合の具体例としては、例えば、式

【化28】



または



【式中、A環は前記と同意義を、C環およびD環の一方は置換基を有していてもよい複素環を、他方は置換基を

30

* B'環で示される「オキソ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」における「5ないし9員の含窒素複素環」としては、前記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」において例示した「複素環」のうち、炭素原子および1個の窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環基が挙げられる。該「5ないし9員の含窒素複素環」は、好ましくは5ないし9員の非芳香族含窒素複素環、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリンなどである。B'環で示される「オキソ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」において、オキソ基の数は、例えば1ないし3個、好ましくは1ないし2個である。

【0032】「芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい単環式複素環とが縮合する場合」のさらに好ましい例としては、例えば式

【化26】

(17)

特開2001-226269

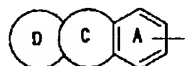
31

有していてもよい5ないし9員環を示す)で表される基などが挙げられる。

【0034】C環またはD環で示される「置換基を有していてもよい複素環」としては、前記B環として例示した「置換基を有していてもよい複素環」が挙げられる。C環またはD環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員環」における「5ないし9員環」としては、5ないし9員複素環および5ないし9員炭素環が挙げられる。ここで、「5ないし9員複素環」としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員複素環、例えばビリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロビリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。「5ないし9員炭素環」としては、例えばベンゼン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエンなどが挙げられる。「5ないし9員環」は、好ましくは5ないし7員環であり、さらに好ましくは5ないし7員炭素環である。とりわけ、ベンゼン、シクロヘキサンなどが好ましい。C環またはD環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員環」における「置換基」としては、前記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

【0035】前記式

【化29】



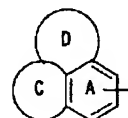
【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される基の具体例としては、カルバゾール、1, 2, 3, 4, 4a, 9a-ヘキサヒドロカルバゾール、9, 10-ジヒドロアクリジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b, f〕アゼピン、5, 6, 7, 12-テトラヒドロジベンズ〔b, g〕アゾシン、6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b, e〕アゼピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔c, e〕アゼピン、5, 6, 11, 12-テトラヒドロジベンズ〔b, f〕アゾシン、ジベンゾフラン、9H-キサンテン、10, 11-ジヒドロジベンズ〔b, f〕オキセピン、6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b, g〕オキソシン、ジベンゾチオフェン、9H-チオキサンテン、10, 11-ジヒドロジベンズ〔b, f〕チエピン、6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕チエピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベン

32

ズ〔b, g〕チオシン、10H-フェノチアジン、10H-フェノキサジン、5, 10-ジヒドロフェナジン、10, 11-ジベンズ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン、10, 11-ジヒドロジベンズ〔b, f〕〔1, 4〕オキサゼピン、2, 3, 5, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ〔2, 1-b〕〔3〕ベンズアゼピン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b, e〕〔1, 4〕ジアゼピン、5, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、5, 11-ジヒドロジベンズ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b, e〕〔1, 4〕ジアゼピン、1, 2, 3, 3a, 8, 8a-ヘキサヒドロピロロ〔2, 3-b〕インドールなどの3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0036】前記式

【化30】



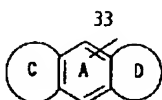
【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される基の具体例としては、1H, 3H-ナフト〔1, 8-cd〕〔1, 2〕オキサジン、ナフト〔1, 8-de〕-1, 3-オキサジン、ナフト〔1, 8-de〕-1, 2-オキサジン、1, 2, 2a, 3, 4, 5-ヘキサヒドロベンズ〔cd〕インドール、2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ベンズ〔de〕キノリン、4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン、1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン、5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン、1H, 5H-ベンズ〔ij〕キノリン、アゼピノ〔3, 2, 1-hi〕インドール、1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロアゼピノ〔3, 2, 1-hi〕インドール、1H-ビリド〔3, 2, 1-jk〕〔1〕ベンズアゼピン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-ビリド〔3, 2, 1-jk〕〔1〕ベンズアゼピン、1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-ビリド〔3, 2, 1-jk〕〔1〕ベンズアゼピン、2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズ〔de〕イソキノリン、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7-オクタヒドロナフト〔1, 8-bc〕アゼピン、2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-ビリド〔3, 2, 1-jk〕〔1〕ベンズアゼピンなどの3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0037】前記式

【化31】

(18)

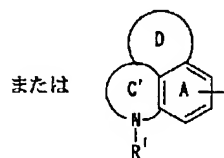
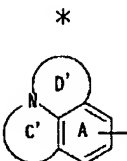
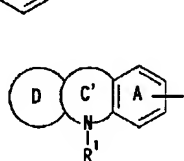
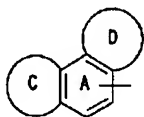
特開2001-226269



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロベンゾ〔1, 2-b: 4, 5-b'〕ジピロール、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロシクロペント〔f〕インドールなどの3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

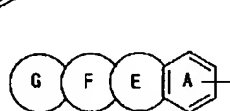
【0038】前記式

【化32】



〔式中、C'環およびD'環は、同一または異なって、オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を、その他の各記号は前記と同意義を示す〕で表される基などが挙げられる。C'環またはD'環で示される「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」としては、前記B'環として例示した「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」が挙げられる。「芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい2環式複素環とが縮合する場合、あるいは芳香環（好ましくはベンゼン環）と同一または異なる2種の単環（但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である）とが縮合する場合」のさらに好ましい例としては、例えば式

【化34】



※

または



〔式中、A環は前記と同意義を、E環、F環およびG環の少なくとも一つの環は置換基を有していてもよい複素環を、その他の環は置換基を有していてもよい5ないし9員環を示す〕で表される基などが挙げられる。E環、F環またはG環で示される「置換基を有していてもよい複素環」としては、前記B環として例示した「置換基を有していてもよい複素環」が挙げられる。E環、F環ま

34

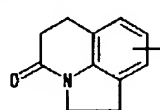
※〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、1, 2, 3, 6, 7, 8-ヘキサヒドロシクロペント〔e〕インドール、2, 3, 4, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロペント〔f〕キノリンなどの3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0039】「芳香環（好ましくはベンゼン環）とが置換基を有していてもよい2環式複素環とが縮合する場合、あるいは芳香環（好ましくはベンゼン環）と同一または異なる2種の単環（但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である）とが縮合する場合」の好ましい例としては、例えば式

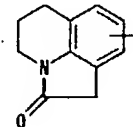
【化33】

※〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基などが挙げられる。なかでも、式

【化35】



または



30 で表される基などが好ましい。

【0040】上記(3)に関し、芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい3環式複素環とが縮合する場合の具体例としては、式

【化36】

たはG環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員環」としては、前記C環またはD環として例示した「置換基を有していてもよい5ないし9員環」が挙げられる。

【0041】「芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい3環式複素環とが縮合する場合」の好ましい例としては、(i) 式

50

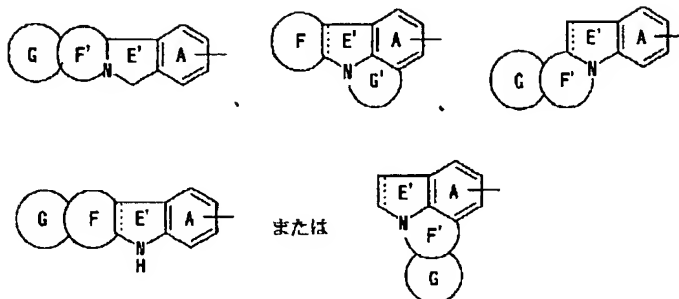
(19)

特開2001-226269

35

36

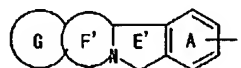
【化37】



〔式中、A環は前記と同意義を、E'環、F'環およびG'環は、同一または異なって、オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を、—は単結合または二重結合を示す〕で表される基；(i)例えば、フルオランテン、アセフェナントリレン、アセアントリレン、トリフェニレン、ピレン、クリセン、ナフタセン、ブレイアデン、ベンゾ〔a〕アントラセン、インデノ〔1, 2-a〕インデン、シクロペンタ〔a〕フェナントレン、ピリド〔1', 2' : 1, 2〕イミダゾ〔4, 5-b〕キノキサリン、1H-2-オキサピレン、スピロ〔ビペリジン-4, 9'-キサンテン〕などの環から水素原子を1個除去してできる基、およびこれらのジヒドロ体、テトラヒドロ体、ヘキサヒドロ体、オクタヒドロ体、デカヒドロ体などが挙げられる。E'環、F'環またはG'環で示される「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」としては、前記B'環として例示した「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」が挙げられる。

【0042】上記式

【化38】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、2H-イソインドロ〔2, 1-e〕プリン、1H-ピラゾロ〔4', 3': 3, 4〕ピリド〔2, 1-a〕イソインドール、1H-ピリド〔2', 3': 4, 5〕イミダゾ〔2, 1-a〕イソインドール、2H, 6H-ピリド〔1', 2': 3, 4〕イミダゾ〔5, 1-a〕イソインドール、1H-イソインドロ〔2, 1-a〕ベンズイミダゾール、1H-ピリド〔3', 4': 4, 5〕ピロロ〔2, 1-a〕イソインドール、2H-ピリド〔4', 3': 4, 5〕ピロロ〔2, 1-a〕イソインドール、1H-イソインドロ〔2, 1-a〕インドール、2H-イソインドロ〔1, 2-a〕イソインドール、1H-シクロペンタ〔4, 5〕ピリミド〔2, 1-a〕イソインドール、2H, 4H-ピラノ〔4', 3': 4, 5〕〔1, 3〕オキサジノ〔2, 3-a〕イソインドール、2H-イ

ソインドロ〔2, 1-a〕〔3, 1〕ベンズオキサジノ、7H-イソインドロ〔1, 2-b〕〔1, 3〕ベンズオキサジノ、2H-ピリド〔2', 1': 3, 4〕ピラジノ〔2, 1-a〕イソインドール、ピリド〔2', 3': 4, 5〕ピリミド〔2, 1-a〕イソインドール、ピリド〔3', 2': 5, 6〕ピリミド〔2, 1-a〕イソインドール、1H-ピリド〔1', 2': 3, 4〕ピリミド〔2, 1-a〕イソインドール、イソインドロ〔2, 1-a〕キナゾリン、イソインドロ〔2, 1-a〕キノキサリン、イソインドロ〔1, 2-a〕イソキノリン、イソインドロ〔2, 1-b〕イソキノリン、イソインドロ〔2, 1-a〕キノリン、6H-オキサジノ〔3', 4': 3, 4〕〔1, 4〕ジアゼピノ〔2, 1-a〕イソインドール、アゼピノ〔2', 1': 3, 4〕ピラジノ〔2, 1-a〕イソインドール、2H, 6H-ピリド〔2', 1': 3, 4〕〔1, 4〕ジアゼピノ〔2, 1-a〕イソインドール、1H-イソインドロ〔1, 2-b〕〔1, 3, 4〕ベンゾトリアゼピノ、2H-イソインドロ〔2, 1-a〕〔1, 3, 4〕ベンゾトリアゼピノ、イソインドロ〔2, 1-d〕〔1, 4〕ベンズオキサゼピノ、1H-イソインドロ〔2, 1-b〕〔2, 4〕ベンゾジアゼピノ、1H-イソインドロ〔2, 1-c〕〔2, 3〕ベンゾジアゼピノ、2H-イソインドロ〔1, 2-a〕〔2, 4〕ベンゾジアゼピノ、2H-イソインドロ〔2, 1-d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピノ、5H-インドロ〔2, 1-b〕〔3〕ベンズアゼピノ、2H-イソインドロ〔1, 2-a〕〔2〕ベンズアゼピノ、2H-イソインドロ〔1, 2-b〕〔3〕ベンズアゼピノ、2H-イソインドロ〔2, 1-b〕〔2〕ベンズアゼピノ、2H-イソインドロ〔1, 2-b〕〔1, 3, 4〕ベンズオキサジアゾシン、イソインドロ〔2, 1-b〕〔1, 2, 6〕ベンゾトリアゾシン、5H-4, 8-メタノ-1H-〔1, 5〕ジアザシクロウンデシノ〔1, 11-a〕インドールなどの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

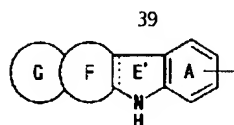
【0043】上記式

【化39】

50

(21)

特開2001-226269



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の
具体例としては、1H-イミダゾ〔1', 2': 1, 2〕

ピリド〔3, 4-b〕インドール, 1H-イミダゾ

〔1', 2': 1, 6〕ピリド〔4, 3-b〕インドール,

1H-イミダゾ〔1', 5': 1, 2〕ピリド〔3, 4-

b〕インドール, 1H-イミダゾ〔1', 5': 1, 6〕ピ

リド〔4, 3-b〕インドール, 1H-ピリド〔2',

1': 2, 3〕イミダゾ〔4, 5-b〕インドール, イミダ

ゾ〔4, 5-a〕カルバゾール, イミダゾ〔4, 5-c〕カル

バゾール, ピラゾル〔3, 4-c〕カルバゾール, 2H

-ピラジノ〔1', 2': 1, 5〕ピロロ〔2, 3-b〕イン

ドール, 1H-ピロロ〔1', 2': 1, 2〕ピリミド

〔4, 5-b〕インドール, 1H-インドリジノ〔6, 7-

b〕インドール, 1H-インドリジノ〔8, 7-b〕イン

ドール, インドロ〔2, 3-b〕インドール, インドロ

〔3, 2-b〕インドール, ピロロ〔2, 3-a〕カルバゾ

ール, ピロロ〔2, 3-b〕カルバゾール, ピロロ〔2,

3-c〕カルバゾール, ピロロ〔3, 2-a〕カルバゾ

ール, ピロロ〔3, 2-b〕カルバゾール, ピロロ〔3, 2-

c〕カルバゾール, ピロロ〔3, 4-a〕カルバゾ

ール, ピロロ〔3, 4-b〕カルバゾール, ピロロ〔3, 4-

c〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3', 4': 4, 5〕

フロ〔3, 2-b〕インドール, 1H-フロ〔3, 4-a〕

カルバゾール, 1H-フロ〔3, 4-b〕カルバゾール,

1H-フロ〔3, 4-c〕カルバゾール, 2H-フロ

〔2, 3-a〕カルバゾール, 2H-フロ〔2, 3-c〕カル

バゾール, 2H-フロ〔3, 2-a〕カルバゾール, 2

H-フロ〔3, 2-c〕カルバゾール, 1H-ピリド

〔3', 4': 4, 5〕チエノ〔2, 3-b〕インドール,

チエノ〔3', 2': 5, 6〕チオピラノ〔4, 3-b〕イン

ドール, チエノ〔3', 4': 5, 6〕チオピラノ〔4,

3-b〕インドール, 1H-〔1〕ベンゾチエノ〔2, 3-

b〕インドール, 1H-チエノ〔3, 4-a〕カルバゾ

ール, 2H-チエノ〔2, 3-b〕カルバゾール, 2H-チ

エノ〔3, 2-a〕カルバゾール, 2H-チエノ〔3, 2-

b〕カルバゾール, シクロペンタ〔4, 5〕ピロロ

〔2, 3-f〕キノキサリン, シクロペンタ〔5, 6〕ピ

リド〔2, 3-b〕インドール, ピリド〔2', 3': 3,

4〕シクロペンタ〔1, 2-b〕インドール, ピリド

〔2', 3': 4, 5〕シクロペンタ〔1, 2-b〕イン

ドール, ピリド〔3', 4': 3, 4〕シクロペンタ〔1, 2-

b〕インドール, ピリド〔3', 4': 4, 5〕シクロペ

ンタ〔1, 2-b〕インドール, ピリド〔4', 3': 4,

5〕シクロペンタ〔1, 2-b〕インドール, 1H-シク

ロペンタ〔5, 6〕ピラノ〔2, 3-b〕インドール, 1

10

20

30

40

50

40

H-シクロペンタ〔5, 6〕チオピラノ〔4, 3-b〕イン

ドール, シクロペンタ〔a〕カルバゾール, シクロペ

ンタ〔c〕カルバゾール, インデノ〔1, 2-b〕イン

ドール, インデノ〔2, 1-b〕インドール, 〔1, 2, 4〕

トリアジノ〔4', 3': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕イン

ドール, 1, 3, 5-トリアジノ〔1', 2': 1, 1〕

ピリド〔3, 4-b〕インドール, 1H-〔1, 4〕オキ

サジノ〔4', 3': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕イン

ドール, 1H-〔1, 4〕オキサジノ〔4', 3': 1, 6〕

ピリド〔3, 4-b〕インドール, 4H-〔1, 3〕オキ

サジノ〔3', 4': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕イン

ドール, インドロ〔3, 2-b〕〔1, 4〕ベンゾオキサジ

ン, 1, 3-オキサジノ〔6, 5-b〕カルバゾール, 2

H-ピリミド〔2', 1': 2, 3〕〔1, 3〕チアジノ

〔5, 6-b〕インドール, 2H-〔1, 3〕チアジノ

〔3', 2': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール,

4H-〔1, 3〕チアジノ〔3', 4': 1, 2〕ピリド

〔3, 4-b〕インドール, インドロ〔2, 3-b〕〔1,

4〕ベンゾチアジン, インドロ〔3, 2-b〕〔1, 4〕

ベンゾチアジン, インドロ〔3, 2-c〕〔2, 1〕ベン

ゾチアジン, 1, 4-チアジノ〔2, 3-a〕カルバゾ

ール, 〔1, 4〕チアジノ〔2, 3-b〕カルバゾール,

〔1, 4〕チアジノ〔2, 3-c〕カルバゾール, 1, 4-

チアジノ〔3, 2-b〕カルバゾール, 1, 4-チアジノ

〔3, 2-c〕カルバゾール, 1H-インドロ〔2, 3-

q〕プテリジン, 1H-インドロ〔3, 2-q〕プテリジ

ン, ピラジノ〔1', 2': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕

インドール, ピラジノ〔1', 2': 1, 2〕ピリド〔4,

3-b〕インドール, 1H-ピリド〔2', 3': 5, 6〕

ピラジノ〔2, 3-b〕インドール, 1H-ピリド

〔3', 2': 5, 6〕ピラジノ〔2, 3-b〕イン

ドール, 1H-ピリド〔3', 4': 5, 6〕ピラジノ〔2, 3-

b〕インドール, ピリド〔1', 2': 1, 2〕ピリミド

〔4, 5-b〕インドール, ピリド〔1', 2': 1, 2〕

ピリミド〔5, 4-b〕インドール, ピリド〔2', 1':

2, 3〕ピリミド〔4, 5-b〕インドール, ピリミド

〔1', 2': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール,

ピリミド〔1', 2': 1, 6〕ピリド〔3, 4-b〕イン

ドール, ピリミド〔5', 4': 5, 6〕ピラノ〔2, 3-

b〕インドール, ピリダジノ〔4', 5': 5, 6〕チオピ

ラノ〔4, 5-b〕インドール, 1H-インドロ〔3, 2-

c〕シンノリン, 1H-インドロ〔2, 3-b〕キノキ

サリン, 1H-ピラジノ〔2, 3-a〕カルバゾール, 1

H-ピラジノ〔2, 3-b〕カルバゾール, 1H-ピラジ

ノ〔2, 3-c〕カルバゾール, 1H-ピリダジノ〔3,

4-c〕カルバゾール, 1H-ピリダジノ〔4, 5-b〕

カルバゾール, 1H-ピリミド〔4, 5-a〕カルバゾ

ール, 1H-ピリミド〔4, 5-c〕カルバゾール, 1H-

ピリミド〔5, 4-a〕カルバゾール, 1H-ピリミド

〔5, 4-b〕カルバゾール, 1H-ピリミド〔5, 4-

(22)

特開2001-226269

41

c) カルバゾール, 7H-1,4-ジオキシノ〔2', 3': 5,6〕〔1,2〕ジオキシノ〔3,4-b〕インドール, 6H-〔1,4〕ベンゾジオキシノ〔2,3-b〕インドール, 6H-〔1,4〕ベンゾジチイノ〔2,3-b〕インドール, 1H-インドロ〔2,3-b〕-1,5-ナフチリジン, 1H-インドロ〔2,3-b〕〔1,6〕ナフチリジン, 1H-インドロ〔2,3-b〕〔1,8〕ナフチリジン, 1H-インドロ〔2,3-c〕-1,5-ナフチリジン, 1H-インドロ〔2,3-c〕〔1,6〕ナフチリジン, 1H-インドロ〔2,3-c〕〔1,7〕ナフチリジン, 1H-インドロ〔2,3-c〕〔1,8〕ナフチリジン, 1H-インドロ〔3,2-b〕-1,5-ナフチリジン, 1H-インドロ〔3,2-b〕〔1,7〕ナフチリジン, 1H-インドロ〔3,2-b〕〔1,8〕ナフチリジン, 1H-インドロ〔3,2-c〕〔1,8〕ナフチリジン, インドロ〔2,3-a〕キノリジン, インドロ〔2,3-b〕キノリジン, インドロ〔3,2-a〕キノリジン, インドロ〔3,2-b〕キノリジン, ピラノ〔4', 3': 5,6〕ビリド〔3,4-b〕インドール, 20 ビリド〔4', 3': 4,5〕ピラノ〔3,2-b〕インドール, ビリド〔4', 3': 5,6〕ピラノ〔2,3-b〕インドール, ビリド〔4', 3': 5,6〕ピラノ〔3,4-b〕インドール, 1H-インドロ〔2,3-c〕イソキノリン, 1H-インドロ〔3,2-c〕イソキノリン, 1H-インドロ〔2,3-c〕キノリン, 1H-インドロ〔3,2-c〕キノリン, 1H-ビリド〔2,3-a〕カルバゾール, 1H-ビリド〔2,3-b〕カルバゾール, 1H-ビリド〔2,3-c〕カルバゾール, 1H-ビリド〔3,2-a〕カルバゾール, 1H-ビリド〔3,2-b〕カルバゾール, 1H-ビリド〔3,2-c〕カルバゾール, 1H-ビリド〔3,4-a〕カルバゾール, 1H-ビリド〔3,4-b〕カルバゾール, 1H-ビリド〔3,4-c〕カルバゾール, 1H-ビリド〔4,3-a〕カルバゾール, 1H-ビリド〔4,3-b〕カルバゾール, 1H-キンドリン, 1H-キニンドリン, 1H-ピラノ〔3', 4': 5,6〕ピラノ〔4,3-b〕インドール, 〔1〕ベンゾピラノ〔2,3-b〕インドール, 〔1〕ベンゾピラノ〔3,2-b〕インドール, 〔1〕ベンゾピラノ〔3,4-b〕インドール, 〔1〕ベンゾピラノ〔4,3-b〕インドール, 〔2〕ベンゾピラノ〔4,3-b〕インドール, 20 ビラノ〔2,3-a〕カルバゾール, ビラノ〔2,3-b〕カルバゾール, ビラノ〔2,3-c〕カルバゾール, ビラノ〔3,2-a〕カルバゾール, ビラノ〔3,2-c〕カルバゾール, ビラノ〔3,4-a〕カルバゾール, 1H-ホスフィノリノ〔4,3-b〕インドール, 〔1〕ベンゾチオピラノ〔2,3-b〕インドール, 〔1〕ベンゾチオピラノ〔3,2-b〕インドール, 〔1〕ベンゾチオピラノ〔3,4-b〕インドール, 〔1〕ベンゾチオピラノ〔4,3-b〕インドール,

42

〔2〕ベンゾチオピラノ〔4,3-b〕インドール, 1H-ベンゾ〔a〕カルバゾール, 1H-ベンゾ〔b〕カルバゾール, 1H-ベンゾ〔c〕カルバゾール, 〔1,6, 2〕オキサチアゼピノ〔2', 3': 1,2〕ビリド〔3, 4-b〕インドール, 1H-アゼピノ〔1', 2': 1, 2〕ビリド〔3,4-b〕インドール, 1H-ビリド〔1', 2': 1,2〕アゼピノ〔4,5-b〕インドール, 2H-ビリド〔1', 2': 1,2〕アゼピノ〔3,4-b〕インドール, 1H-ビリド〔3', 2': 5,6〕オキセピノ〔3,2-b〕インドール, 1H-ビリド〔4', 3': 5,6〕オキセピノ〔3,2-b〕インドール, 2H-ビリド〔2', 3': 5,6〕オキセピノ〔2, 3-b〕インドール, 2H-ビリド〔2', 3': 5,6〕オキセピノ〔3,2-b〕インドール, 2H-ビリド〔3', 4': 5,6〕オキセピノ〔3,2-b〕インドール, 2H-ビリド〔2', 3': 4,5〕シクロヘプタ〔1,2-b〕インドール, 2H-ビリド〔3', 4': 4, 5〕シクロヘプタ〔1,2-b〕インドール, 2H-ビリド〔3', 4': 5,6〕シクロヘプタ〔1,2-b〕インドール, 2H-ビリド〔3', 4': 5,6〕シクロヘプタ〔1,2-b〕インドール, 2H-ビリド〔3', 2': 2,3〕アゼピノ〔4, 5-b〕インドール, 1H-インドロ〔3,2-b〕〔1, 5〕ベンズオキサゼピノ, 1H-インドロ〔3,2-d〕〔1,2〕ベンズオキサゼピノ, 1H-インドロ〔2,3-c〕〔1,5〕ベンゾチアゼピノ, 〔1,4〕ジアゼピノ〔2,3-a〕カルバゾール, インドロ〔2,3-b〕〔1,5〕ベンゾジアゼピノ, インドロ〔2,3-d〕〔1,3〕ベンゾジアゼピノ, インドロ〔3,2-b〕〔1,4〕ベンゾジアゼピノ, インドロ〔3,2-b〕〔1,5〕ベンゾジアゼピノ, インドロ〔3,2-d〕〔1,3〕ベンゾジアゼピノ, インドロ〔3,2-d〕〔2,3〕ベンゾジアゼピノ, インドロ〔2,3-a〕〔3〕ベンズアゼピノ, インドロ〔2,3-c〕〔1〕ベンズアゼピノ, インドロ〔2,3-d〕〔1〕ベンズアゼピノ, インドロ〔3,2-b〕〔1〕ベンズアゼピノ, インドロ〔3,2-c〕〔1〕ベンズアゼピノ, インドロ〔3,2-d〕〔1〕ベンズアゼピノ, 1H-インドロ〔2,1-b〕〔3〕ベンズアゼピノ, 1H-〔1〕ベンズオキセピノ〔5,4-b〕インドール, 1H-〔2〕ベンズオキセピノ〔4,3-b〕インドール, 1H-〔1〕ベンゾチエピノ〔4,5-b〕インドール, 1H-〔1〕ベンゾチエピノ〔5,4-b〕インドール, ベンゾ〔3,4〕シクロヘプタ〔1,2-b〕インドール, ベンゾ〔4,5〕シクロヘプタ〔1,2-b〕インドール, ベンゾ〔5,6〕シクロヘプタ〔1,2-b〕インドール, ベンゾ〔6, 7〕シクロヘプタ〔1,2-b〕インドール, シクロヘプタ〔b〕カルバゾール, 4H-〔1,5〕オキサゾシノ〔5', 4': 1,6〕ビリド〔3,4-b〕インドール, 50 アゾシノ〔1', 2': 1,2〕ビリド〔3,4-b〕イン

(23)

特開2001-226269

43

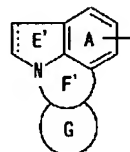
ドール, 2,6-メタノ-2H-アゼシノ〔4,3-b〕
 インドール, 3,7-メタノ-3H-アゼシノ〔5,4-
 b〕インドール, ビリド〔1', 2': 1,8〕アゾシノ
 〔5,4-b〕インドール, ビリド〔4', 3': 6,7〕
 オキソシノ〔2,3-b〕インドール, ビリド〔4',
 3': 6,7〕オキソシノ〔4,3-b〕インドール, 1,
 5-メタノ-1H-アゼシノ〔3,4-b〕インドール,
 2,6-メタノ-1H-アゼシノ〔5,4-b〕インドール,
 1H-ビリド〔3', 4': 5,6〕シクロオクタ
 〔1,2-b〕インドール, 1,4-エタノオキソシノ
 〔3,4-b〕インドール, ピラノ〔3', 4': 5,6〕
 シクロオクタ〔1,2-b〕インドール, 1H-インドロ
 〔2,3-c〕〔1,2,5,6〕ベンゾテトラゾシノ, 1
 H-インドロ〔2,3-c〕〔1,6〕ベンゾジアゾシ
 ノ, 6, 13b-メタノ-13bH-アゼシノ〔5,4-
 b〕インドール, オキソシノ〔3,2-a〕カルバゾール,
 1H-ベンゾ〔q〕シクロオクタ〔b〕インドール,
 6,3-(イミノメタノ)-2H-1,4-チアゾニ
 〔9,8-b〕インドール, 1H, 3H-〔1,4〕オキ
 サゾニノ〔4', 3': 1,2〕ビリド〔3,4-b〕イン
 ドール, 2H-3,6-エタノアゾニノ〔5,4-b〕イン
 ドール, 2H-3,7-メタノアザシクロウンデシノ
 〔5,4-b〕インドール, 1H-6,12b-エタノアゾ
 ニノ〔5,4-b〕インドール, インドロ〔3,2-e〕
 〔2〕ベンズアゾニノ, 5,9-メタノアザシクロウン
 デシノ〔5,4-b〕インドール, 3,6-エタノ-3H
 -アゼシノ〔5,4-b〕インドール, 3,7-メタノ-
 3H-アザシクロウンデシノ〔5,4-b〕インドール,
 ピラノ〔4', 3': 8,9〕アゼシノ〔5,4-b〕イン
 ドール, 1H-インドロ〔2,3-c〕〔1,7〕ベンゾ
 ジアゼシノ, 1H-インドロ〔3,2-e〕〔2〕ベンズ
 アゼシノ, ベンゾ〔e〕ピロロ〔3,2-b〕インドール,
 ベンゾ〔e〕ピロロ〔3,2-q〕インドール, ベン
 ゾ〔e〕ピロロ〔3,2,1-hi〕インドール, ベン
 ゾ〔e〕ピロロ〔3,4-b〕インドール, ベンゾ〔q〕ピロ
 ロ〔3,4-b〕インドール, 1H-ベンゾ〔f〕ピロロ
 〔1,2-a〕インドール, 1H-ベンゾ〔g〕ピロロ
 〔1,2-a〕インドール, 2H-ベンゾ〔e〕ピロロ
 〔1,2-a〕インドール, 1H-ベンゾ〔f〕ピロロ
 〔2,1-a〕イソインドール, 1H-ベンゾ〔q〕ピロ
 ロ〔2,1-a〕イソインドール, 2H-ベンゾ〔e〕ピ
 ロロ〔2,1-a〕イソインドール, イソインドロ〔6,
 7,1-cde〕インドール, スピロ〔シクロヘキサン-
 1,5'-〔5H〕ピロロ〔2,1-a〕イソインドール〕,
 イソインドロ〔7,1,2-hi,j〕キノリン, 7,11
 -メタノアゾシノ〔1,2-a〕インドール, 7,11
 -メタノアゾシノ〔2,1-a〕イソインドール, ジベン
 ズ〔cd,f〕インドール, ジベンズ〔cd,g〕インドール,
 ジベンズ〔d,f〕インドール, 1H-ジベンズ〔e,q〕イン
 ドール, 1H-ジベンズ〔e,q〕イソインドール, ナ

44

フト〔1,2,3-cd〕インドール, ナフト〔1,8-e
 f〕インドール, ナフト〔1,8-fg〕インドール, ナフ
 ト〔3,2,1-cd〕インドール, 1H-ナフト〔1,2
 -e〕インドール, 1H-ナフト〔1,2-f〕インドール,
 1H-ナフト〔1,2-q〕インドール, 1H-ナフ
 ト〔2,1-e〕インドール, 1H-ナフト〔2,3-e〕
 インドール, 1H-ナフト〔1,2-f〕イソインドール,
 1H-ナフト〔2,3-e〕イソインドール, スピロ
 〔1H-カルバゾール-1,1'-シクロヘキサン〕, ス
 ピロ〔2H-カルバゾール-2,1'-シクロヘキサ
 ン〕, スピロ〔3H-カルバゾール-3,1'-シクロヘ
 キサン〕, シクロヘプタ〔4,5〕ピロロ〔3,2-f〕
 キノリン, シクロヘプタ〔4,5〕ピロロ〔3,2-h〕
 キノリン, アゼピノ〔4,5-b〕ベンズ〔e〕インドール,
 1H-アゼピノ〔1,2-a〕ベンズ〔f〕インドール,
 1H-アゼピノ〔2,1-a〕ベンズ〔f〕イソイン
 ドール, ベンゾ〔e〕シクロヘプタ〔b〕インドール, ベ
 ンゾ〔q〕シクロヘプタ〔b〕インドールなどの4環式縮
 合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙
 げられる。

〔0046〕上記式

〔化42〕



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の
 具体例としては、1H-ジピロロ〔2,3-b:3',
 2',1'-hi〕インドール, スピロ〔シクロペンタ
 ン-1,2'(1'H)-ピロロ〔3,2,1-hi〕イン
 ドール〕, スピロ〔イミダゾリジン-4,1'(2'H)
 -〔4H〕ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン〕, ビ
 リド〔2,3-b〕ピロロ〔3,2,1-hi〕イン
 ドール, ビリド〔4,3-b〕ピロロ〔3,2,1-h
 i〕インドール, ベンゾ〔de〕ピロロ〔3,2,1-
 ij〕キノリン, 3H-ピロロ〔3,2,1-de〕ア
 クリジン, 1H-ピロロ〔3,2,1-de〕フェナン
 トリジン, スピロ〔シクロヘキサン-1,6'-〔6
 H〕ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン〕, 4,9-
 メタノピロロ〔3,2,1-lm〕〔1〕ベンゾアゾシ
 ノ, スピロ〔シクロヘプタン-1,6'-〔6H〕ピロ
 ロ〔3,2,1-ij〕キノリン〕, 1H-ピラノ
 〔3,4-d〕ピロロ〔3,2,1-jk〕〔1〕ベン
 ズアゼピノ, 3H-ベンゾ〔b〕ピロロ〔3,2,1-
 jk〕〔4,1〕ベンズオキサゼピノ, 7H-インドロ
 〔1,7-a,b〕〔4,1〕ベンズオキサゼピノ, ベン
 ゾ〔b〕ピロロ〔3,2,1-jk〕〔1,4〕ベン
 ゾジアゼピノ, インドロ〔1,7-a,b〕〔1,4〕ベン

(24)

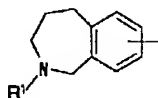
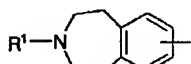
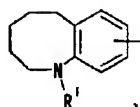
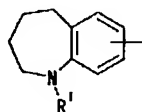
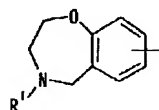
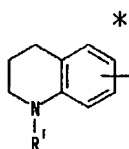
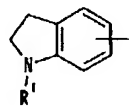
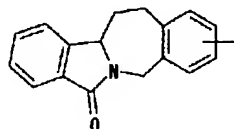
特開2001-226269

45

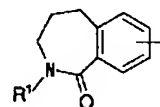
ゾジアゼピン、インドロ〔1, 7-a b〕〔1〕ベンズアゼピン、インドロ〔7, 1-a b〕〔3〕ベンズアゼピン、1H-シクロヘプタ〔d〕〔3, 2, 1-j k〕〔1〕ベンズアゼピン、スピロ〔アゼピノ〔3, 2, 1-h i〕インドール-7 (4H), 1'-シクロヘプタン〕, 4H-5, 11-メタノピロロ〔3, 2, 1-n o〕〔1〕ベンズアザシクロウンデシン、スピロ〔アゼピノ〔3, 2, 1-h i〕インドール-7 (4H), 1'-シクロオクタン〕などの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基などがあげられる。10

【0047】「芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい3環式複素環とが縮合する場合」の特に好ましい例としては、式

【化43】

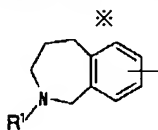
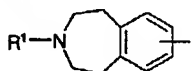


または

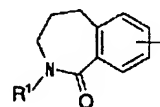


【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される基が挙げられる。なかでも、式

※【化47】



または



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される基などが好ましい。

【0050】X'で示される「置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基」における「置換基」としては、例えば (i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(ii) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(iii) C₁₋₆アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、(iv) ニトロ基、(v) シアノ基、(vi) ヒドロキシ基、(vii) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(viii) C₃₋₆シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、(vii)

*で表される基などが挙げられる。

【0048】Arは、好ましくは式

【化44】



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される基である。さらに好ましくは式

【化45】



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される基である。

【0049】Arの好ましい具体例としては、式

【化46】

i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(ix) C₆₋₁₄アリール基（例、フェニル、ナフチルなど）、(x) モノ-C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル基（例えばベンジル、フェニルエチルなどのモノフェニル-C₁₋₆アルキル基など）、(xi) ジ-C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル基（例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジフェニル-C₁₋₆アルキル基など）などが挙げられる。ここで、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」および「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」としては、前記Arにおける置換基として例示したものが用いられる。

【0051】X'で示される「置換基を有していてもよ

47

く、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基」における「主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基」としては、例えばO、S、CO、SO、SO、NR^{3a}、CR^{3a}R^{3b}、C=CR^{3a}R^{3b}（R^{3a}およびR^{3b}はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C₁₋₅-アルキル基またはC₁₋₅-アルコキシ基を示す）から選ばれる1ないし5個の2価基が結合することによって得られる2価の鎖状基が挙げられる。ここで、R^{3a}またはR^{3b}で示されるC₁₋₅-アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。R^{3a}またはR^{3b}で示されるC₁₋₅-アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。X¹は、好ましくはCO、O、NR^{3a}、S、SO、SO₂、SO₂NR^{3a}、SO₂NHCONR^{3a}、SO₂NHC(=NH)NR^{3a}、CS、CR^{3a}R^{3b}、C=CR^{3a}R^{3b}、C=N-R^{3a}またはCONR^{3a}（R^{3a}およびR^{3b}は前記と同意義を示す）などである。X¹は、さらに好ましくは、CO、O、NR^{3a}、S、SO、SO₂、SO₂NR^{3a}またはCONR^{3a}（R^{3a}は前記と同意義を示す）などである。なかでも、COまたはOなどが好ましい。また、X¹は、置換可能な位置であれば、Ar上のどの位置に置換していてもよい。

【0052】X⁴で示される「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」における「置換基」としては、例えば前記X¹において例示した置換基などが挙げられる。該「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」における「2価の非環式炭化水素基」としては、例えば2価のC₁₋₅-非環式炭化水素基が挙げられる。該「2価のC₁₋₅-非環式炭化水素基」は、好ましくは

(1) C₁₋₅-アルキレン〔例えば、CH₂、(CH₂)₂、(CH₂)₃、(CH₂)₄、CH(CH₃)、CH(CH₃)₂、CH(CH₃)₂など〕；

(2) C₂₋₅-アルケニレン〔例えば、CH=CH、CH₂-CH=CH、CH₂-CH=CH-CH₂、CH=CH-CH₂-CH₂、CH₂-CH₂-CH=CH、CH=CH-CH=CHなど〕；

(3) C₂₋₅-アルキニレン〔例えば、C≡C、CH₂-C≡C、C≡C-CH₂、CH₂-C≡C-CH₂、C≡C-CH₂-CH₂、CH₂-CH₂-C≡Cなど〕などである。X⁴は、好ましくは結合手またはC₁₋₅-アルキレン、さらに好ましくはC₁₋₅-アルキレンである。

【0053】X²で示される「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」としては、例えば前記X⁴として例示した「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」が挙げられる。X²は、好ましくはCOまたは(CH₂)_p（pは1ないし3の整数を示す）であ

(25)

特開2001-226269

48

る。とりわけ、COまたはCH₂が好ましい。X²で示される「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」としては、例えば前記X⁴として例示した「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」が挙げられる。X²は、好ましくは結合手または(CH₂)_q（qは1ないし3の整数を示す）である。とりわけ、結合手またはCH₂が好ましい。

【0054】R²で示される「塩基性置換基」は、塩基性を示す置換基である限り特に限定されない。塩基性置換基としては、例えば置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基、置換基を有していてもよいアミジノ基、置換基を有していてもよいグアニジノ基、置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアミノ基」、「置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基」、「置換基を有していてもよいアミジノ基」、「置換基を有していてもよいグアニジノ基」および「置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基」における「置換基」としては、例えば前記R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」として例示したものが挙げられる。該置換基は、好ましくはニトロ、アミノ、モノ-C₁₋₅-アルキルアミノ、ジ-C₁₋₅-アルキルアミノなどから選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよいC₁₋₅-アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピルなど）、C₆₋₁₄-アリール基（好ましくはフェニルなど）、C₇₋₁₆-アラールキル基（好ましくはベンジルなど）などである。

【0055】「置換基を有していてもよいアミノ基」は、好ましくは1ないし2個のC₁₋₅-アルキルで置換されていてもよいアミノ基である。なかでも、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが好ましい。「置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基」における「5ないし7員環状アミノ基」としては、前記Arで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」における「置換基」として例示したものが挙げられる。「置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基」は、好ましくは、1ないし2個のC₁₋₅-アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピルなど）をそれぞれ有していてもよいピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどである。「置換基を有していてもよいアミジノ基」および「置換基を有していてもよいグアニジノ基」としては、前記R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

【0056】「置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基」における「5ないし6員含窒素複素環基」としては、例えば炭素原子および1個の窒素原子以

50

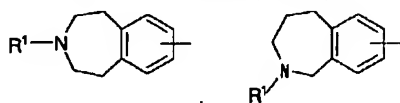
(26)

特開2001-226269

49

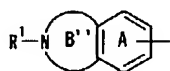
50

外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし6員の含窒素複素環基であり、かつ塩基性を示す基が挙げられる。このような基としては、例えばピリジリル、ピラジリル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、ピラゾリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニルなどが挙げられる。「置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基」は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピルなど）および C_{6-10} アリール基（好ましくはフェニルなど）から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルであ*



〔式中、 R^1 は前記と同意義を示す〕で表される基； X^1 がCOまたはO； X^2 が C_{1-6} アルキレン； X^3 がCOまたは CH_2 ； X^4 が結合手または CH_2 ；かつ R^2 がジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アミノ、N-メチルアミノ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルまたは1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルである化合物またはその塩などである。ここで、 R^1 は、好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{7-10} アリール基（好ましくはベンジル）などである。

〔0058〕化合物（I）のうち、Arが式〔化49〕



〔式中、 B'' 環は1または2個のオキソ基でさらに置換された5ないし9員の含窒素複素環を、その他の各記号は前記と同意義を示す〕で表される基であり、かつXが X^{1a} （ X^{1a} はO、 NR^{2a} 、S、SO、 SO_2 、 SO_2NR^{2a} 、 $SO_2NHCONR^{2a}$ 、 $SO_2NHC(=NH)NR^{2a}$ 、CS、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=N-R^{3a}$ または $CONR^{3a}$ （ R^{3a} および R^{3b} は前記と同意義を示す）を示す。）である化合物、すなわち化合物（Ia）は新規化合物である。ここで、 B'' 環で示される「1または2個のオキソ基でさらに置換された5ないし9員の含窒素複素環」としては、前記 B'' 環として例示した「オキソ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」のうち、5ないし9員の含窒素複素環が1または2個のオキソ基で置換されたものが挙げられる。

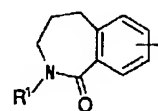
〔0059〕前記式

*る。とりわけ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、1-エチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルなどが好ましい。

〔0057〕 R^2 は、好ましくは、それぞれ1ないし2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、アミノ基、または4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル基である。なかでも、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アミノ、N-メチルアミノ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルなどが好ましい。

化合物（I）は、好ましくは、Arが式

〔化48〕



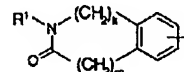
または

〔化50〕



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される基は、好ましくは、式

〔化51〕



〔式中、kは1ないし4の整数を、mは0ないし5の整数を、かつ（m+n）が1ないし5を、 R^1 は前記と同意義を示す〕で表される基である。kは、好ましくは2または3、さらに好ましくは3である。mは、好ましくは0または1、さらに好ましくは0である。 X^{1a} は、好ましくはOである。

〔0060〕以下に、化合物（I）についてさらに詳述する。ここで、化合物（Ia）は、化合物（I）に含まれるため、以下の記載は、もちろん化合物（Ia）にも適用される。化合物（I）の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機

(27)

特開2001-226269

51

酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物(1)は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩などを形成していてもよい。また、化合物(1)は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩を形成していてもよい。

【0061】化合物(1)は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、0.5ないし3個の水分子を有していてもよいさらに、化合物(1)は、同位元素(例、 ^1H 、 ^{13}C 、 ^{31}S など)で標識されていてもよい。

【0062】化合物(1)に関し、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体が存在する場合には、これらも化合物(1)として含まれるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(1)に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物(1)に包含される。該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1)分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2)キラルカラム法

【0063】ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OMC(トーソー社

52

製)あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

3)ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA[α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0064】化合物(1)は、プロドラッグとして用いてもよい。化合物(1)のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(1)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(1)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(1)に変化する化合物をいう。化合物(1)のプロドラッグとしては、化合物(1)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物(1)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジリルメチル化、ビバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など]；化合物(1)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(1)の水酸基がアセチル化、バルミトイル化、プロパノイル化、ビバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(1)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物(1)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボ

(28)

特開2001-226269

53

キシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ビバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など]などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

【0065】次に、化合物(I)またはその塩の製造法について述べる。以下の製造法は、化合物(I)の遊離体およびその塩に適用されるが、以下の説明では、これらを単に化合物(I)と略記することがある。以下の各工程で用いられる化合物(I)の原料化合物あるいは合成中間体は、遊離体または塩のいずれであってもよいが、以下の説明では、これらを単に化合物と略記することがある。これら原料化合物あるいは合成中間体の塩としては、前記化合物(I)の塩として例示した塩が用いられる。

【0066】化合物(I)の原料化合物あるいは合成中間体は、遊離体である場合、常法に従って塩にすることができ、また塩を形成している場合、常法に従って遊離体あるいは他の塩に変換することもできる。また、これら原料化合物あるいは合成中間体は水和物であっても無水和物であってもよい。さらに、化合物(I)の原料化合物あるいは合成中間体は、前記化合物(I)の場合と同様に、光学異性体、立体異性体、位置異性体もしくは回転異性体、またはそれらの混合物であってもよい。

【0067】以下の各反応は、溶媒を用いずに、または必要に応じて適当な溶媒を用いて行うことができる。該溶媒は、反応を妨げない限り、一般に化学反応に用いることができる何れの溶媒でもよく、例えば炭化水素系溶媒(例えば、ヘキサン、トルエン等)、エーテル系溶媒(例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン)、アミド系溶媒(例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等)、ウレア系溶媒(例えば1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、スルホキシド系溶媒(例えばジメチルスルホキシド等)、アルコール系溶媒(例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等)、ニトリル系溶媒(例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等)、ピリジン等の有機溶媒;または水等が用いられる。該溶媒の使用量は、原料化合物1ミリモルに対して通常約0.5mlないし約100ml、好ましくは約3mlないし約30mlである。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、通常約-30℃ないし約

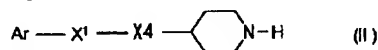
54

180℃程度であり、好ましくは約0℃ないし約120℃程度である。反応時間は、反応温度により異なるが、通常約0.5時間ないし約72時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応は、通常常圧で行われるが、必要に応じて約1気圧ないし約100気圧程度の加圧条件下で行ってもよい。

【0068】以下の各工程で得られる化合物は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、分留、蒸留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィー等で単離、精製し、次の反応の原料として供されるが、単離あるいは精製することなく反応混合物のまま原料として用いてもよい。以下の説明において、「縮合反応」は、必要に応じて塩基の存在下で行うことができる。該塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等の無機塩基;ピリジン、ルチジン、コリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が用いられる。該塩基の使用量は、原料化合物に対して、通常等モル量から過剰量、好ましくは約1モル当量ないし約5倍モル当量である。さらに、本反応においては、反応促進を目的として、触媒量のヨウ化化合物、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、あるいは4-ジメチルアミノピリジン等を添加してもよい。以下の各工程の反応において、必要に応じて官能基を常法に従って保護した後に反応を行い、反応後に所望により常法に従って脱保護することができる。保護基導入反応および脱保護反応は、自体公知の手段またはそれに準じる手段により行われる。具体的には、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, INC.)記載の方法等が用いられる。例えば脱保護反応としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法等が用いられる。

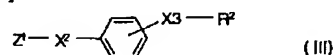
【0069】1)化合物(I)は、例えば式

【化52】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩(以下、化合物(II)と略記することもある)と、式

【化53】



[式中、Z¹は脱離基を示し、他の各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩(以下、化合物(III)と略記することもある)とを縮合反応に付

(29)

特開2001-226269

55

すことにより製造することができる。Z¹で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子（例えば塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、C₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ基（例えばベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等）等が用いられる。なかでも、ハロゲン原子（好ましくは、臭素、ヨウ素等）等が好ましい。

【0070】本反応は、エタノール等のアルコール系溶媒、あるいはアセトニトリル等のニトリル系溶媒中で行うことが好ましい。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、好ましくは約0℃ないし約120℃程度である。反応時間は、反応温度により異なるが、好ましくは約1時間ないし約24時間である。本反応は、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下に行うことが好ましい。該塩基の使用量は、好ましくは、化合物(III)に対して、約1当量ないし約3当量である。さらに、必要に応じて、反応の促進を目的として、化合物(III)に対して触媒量のヨウ化化合物（例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等）、あるいは4-ジメチルアミノピリジン等を用いて*

*もよい。

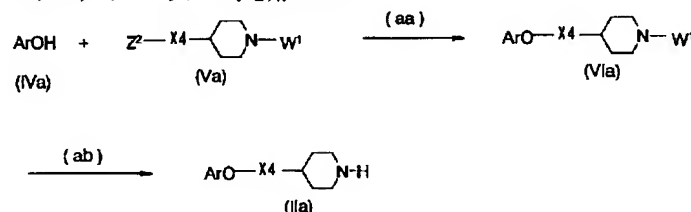
【0071】化合物(III)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(II)のうち、X¹がCOである化合物は、自体公知の方法、例えば特開平10-107257に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。また、化合物(II)のうち、X¹がCO以外の化合物は、例えば以下に述べる合成法により製造することができる。

【0072】1-1) 化合物(II)のうち、X¹がOである化合物（以下、化合物(IIa)と略記することもある）は、例えば以下の反応式1-1により製造することができる。すなわち、

工程(aa)：式(IVa)で表される化合物（以下、化合物(IVa)と略記することもある）と式(Va)で表される化合物（以下、化合物(Va)と略記することもある）との縮合反応、および

工程(ab)：式(VIa)で表される化合物（以下、化合物(VIa)と略記することもある）の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIa)を製造することができる。

反応式1-1
【化54】



〔式中、Z¹は脱離基を、W¹はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

【0073】工程(aa)において、化合物(IVa)と化合物(Va)との縮合反応により、化合物(VIa)を製造することができる。W¹で示されるアミノ基の保護基としては、ペプチド化学の分野において一般的に用いられているアミノ基の保護基が挙げられる。このような保護基としては、例えば前記R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」や「アシル基」を用いることができる。具体的には、例えばホルミル基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンゾイル基、C₁₋₆アルキル-オキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル等）、C₆₋₁₀アリールオキシカルボニル基（例えば、フェノキシカルボニル等）、C₇₋₁₁アラールオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル、フルオレニルオキシカルボニル等）等のアシル基；あるいはトリチル、フタロイル等の炭化水素基等が用いられる。なかでも、t-ブトキシカルボニル基等が

好ましい。前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えばハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C₁₋₆アルキル-カルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等）、ニトロ等が挙げられる。置換基の数は、1ないし3個程度が好ましい。Z²で示される脱離基としては、前記Z¹として例示した脱離基が用いられる。なかでも、ハロゲン原子（好ましくは、臭素、ヨウ素等）等が好ましい。縮合反応は、例えば化合物(II)と化合物(III)との縮合反応と同様にして行うことができる。本反応は、例えばN、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に行うことができる。該塩基の使用量は、好ましくは、化合物(Va)に対して、約1当量ないし約3当量である。化合物(Va)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(Va)は、例えばジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 40, 1779-1788 (1997)、あるいは特開昭58-208289等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製

57

造することができる。

【0074】工程(ab)において、化合物(VIa)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIa)を製造することができる。脱保護反応は、例えばペプチド化学の分野で一般的に用いられている方法にしたがって行なうことができる。脱保護反応は、例えば化合物(VIa)を、鉱酸(例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、過ヨウ素酸等)等の酸、または、アルカリ金属水酸化物(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム)等の塩基の水溶液中、好ましくは約20℃ないし約140℃に保持することによって行われる。該酸または塩基の使用量は、化合物(VIa)に対して、通常約1ないし約100当量、好ましくは約1ないし約40当量である。酸または塩基の強さとしては、通常約0.1規定ないし約18規定、好ましくは約1規定ないし約12規定である。反応時間は、反応温度にもよるが、通常約1時間ないし約48時間、好ましくは約2時間ないし約24時間である。また、脱保護反応は、パラジウム、パラジウム-炭素、ラネー-ニッケル、ラネー-コバルト、酸化白金等の触媒の存在下、例えばエタノール等のアルコール系溶媒や酢酸等の溶媒中で、常圧あるいは必要に応じて加圧下に接触還元反応に付すことによって行われる。また、W¹が α -ブトキシカルボニル基の場合、脱保護反応は、例えば2,6-ルチジンまたはトリエチルアミンのような芳香族または三級アミンの存在下、例えばトリメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネート、トリエチルシリル-トリフルオロメタンスルホネートまたは α -ブチルジメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネート等のトリアルキルシリルトリフルオロメタンスルホネート誘導体を用いて行なうこともできる。本反応は、例えばジクロロメタン等の非*

(30)

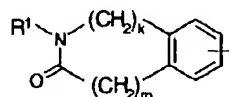
特開2001-226269

58

*極性溶媒や、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド等の極性非プロトン性溶媒中で行うことが好ましい。反応温度は、好ましくは約-20℃から室温までである。脱保護反応は、特に好ましくはジクロロメタン中、約0℃からほぼ室温で、トリメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネートと2,6-ルチジンを用いて行われる。

【0075】工程(aa)の原料化合物(IVa)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。また、原料化合物(IVa)のうち、Arが

【化55】



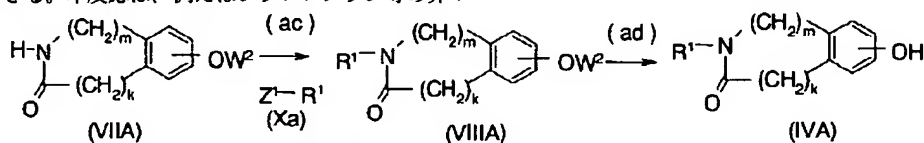
【式中、各記号は前記と同意義を示す】である化合物(以下、化合物(IVa)と略記することもある)は、例えば以下の反応式1-2により製造することができる。すなわち、

工程(ac): 式(VIIA)で表される化合物(以下、化合物(VIIA)と略記することもある)と式(Xa)で表される化合物(以下、化合物(Xa)と略記することもある)との縮合反応、および

工程(ad): 式(VIIIA)で表される化合物(以下、化合物(VIIIA)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IVa)を製造することができる。

反応式1-2

【化56】



【式中、W²はフェノール性水酸基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す】

【0076】W²で示されるフェノール性水酸基の保護基としては、ペプチド化学の分野において一般的に用いられているフェノール性水酸基の保護基が挙げられる。このような保護基としては、例えばプロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス(Protective groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, INC.)に記載の保護基等が用いられる。なかでもメチル基、ベンジル基等が好ましい。化合物(VIIA)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(VIIA)は、例えばジャーナル オブ ケミカルソサイエティー(J. Chem. Soc. (C)), 183-188 (1969) あるいはUSP4,080,449等に

記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

【0077】工程(ac)において、化合物(VIIA)と化合物(Xa)との縮合反応により、化合物(VIIIA)を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物(II)と化合物(III)との縮合反応と同様に行うことができる。本反応は、好ましくは、エタノール等のアルコール系溶媒、あるいはアセトニトリル等のニトリル系溶媒等の溶媒中で、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下に行われる。本反応において、所望により、反応の促進を目的として、化合物(Xa)に対して触媒量のヨウ化化合物(例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等)あるいは4-ジメチルアミノピリジン等を用いてもよい。

50

(31)

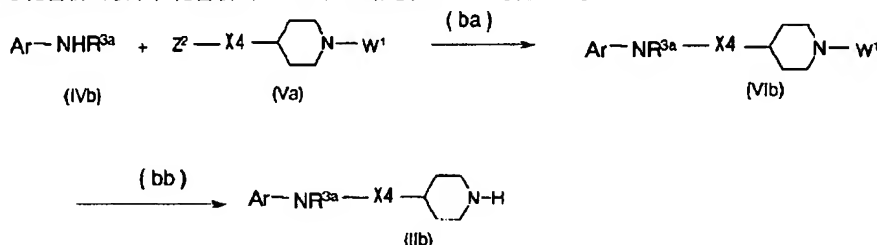
特開2001-226269

59

60

【0078】工程(a d)において、化合物(V III A)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(I V A)を製造することができる。脱保護反応は、ペプチド化学の分野において一般的に用いられる脱保護反応にしたがって行うことができる。例えば、W¹がメチル基の場合、脱保護反応は、日本化学会誌(Bull. Chem. Soc. Jpn), 44, 1986 (1971)、テトラヘドロン(Tetrahedron), 42, 3259 (1986)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

【0079】1-2) 化合物(I I)のうち、X¹が NR^{3a}である化合物(以下、化合物(I I b)と略記す*)

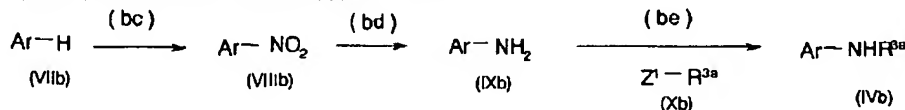


【式中、各記号は前記と同意義を示す】

工程(b a)において、化合物(I V b)と化合物(V a)との縮合反応により、化合物(V I b)を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物(I I)と化合物(I I I)との縮合反応と同様にして行うことができる。本反応は、例えばN、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等塩基の存在下に行うことができる。該塩基の使用量は、好ましくは、化合物(V a)に対して、約1当量ないし約3当量である。

【0080】工程(b b)において、化合物(V I b)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(I I b)を製造することができる。本反応は、例えば化合物(V I a)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0081】また、工程(b a)の原料化合物(I V ※



【式中、各記号は前記と同意義を示す】

工程(b c)において化合物(V I I b)をニトロ化することにより、化合物(V I I I b)を製造することができる。本反応は、適当なニトロ化試薬(例えば、硝酸、硝酸一硫酸、ニトロニウムトリフルオロボレート等)を用いて、公知の方法(例えば、シンセシス(Synthesis), 217-238 (1977), ケミストリー オブ ザ ニトロ アンド ニトロソグループズ(Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups), p.1-48 Wiley (1970)等に記載の方法)あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。ニトロ基は、反応可能な位置のい

ることある)は、以下の反応式2-1により製造することができる。すなわち、

工程(b a)：式(I V b)で表される化合物(以下、化合物(I V b)と略記することもある)と化合物(V a)との縮合反応、および

工程(b b)：式(V I b)で表される化合物(以下、化合物(V I b)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(I I b)を製造することができる。

反応式2-1
【化57】

20※ b)は、例えば以下の反応式2-2により製造することができる。すなわち、

工程(b c)：式(V I I b)で表される化合物(以下、化合物(V I I b)と略記することもある)のニトロ化反応、

工程(b d)：式(V I I I b)で表される化合物(以下、化合物(V I I I b)と略記することもある)の還元反応、および

工程(b e)：式(I X b)で表される化合物(以下、化合物(I X b)と略記することもある)と式(X b)で表される化合物(以下、化合物(X b)と略記することもある)の縮合反応を、順次行うことにより、化合物(I V b)を製造することができる。

反応式2-2
【化58】

れにも導入され得る。

【0082】化合物(V I I b)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(V I I b)は、例えばジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.), 34, 2235 (1969), ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.), 54, 5574 (1989), テトラヘドロン レターズ(Tetrahedron Lett.), 35, 3023 (1977), プリティン オブ ザ ケミカル ソサィティー オブ ジャパン(Bull. Chem. Soc. Jpn.), 56, 2300 (1983)

(32)

特開2001-226269

61

3)、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Indian. J. Chem.), , 2, 211 (1964)、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Indian. J. Chem.), 12, 247 (1974)、ブレティン オブ ザ ケミカル ソサイエティー オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc., Jpn.), , 43, 1824 (1970)、ケミカル ファマシューティカル ブレティン (Chem. Pharm. Bull.), 20, 1328 (1972)、ケミカルファマシューティカル ブレティン (Chem. Pharm. Bull.), 27, 1982 (1979)、ヘルベチカ ヒミカ アクタ (Helv. Chem. Acta), 46, 1696 (1963)、シンセシス (Synthesis), 541 (1979)、U.S. 3,682,962, U.S. 3,911,126, Ger. Offen. 2,314,392, Ger. 1,545,805、ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー (J. Chem. Soc.), 1381(1949)、カナディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Can. J. Chem.), 42, 2904(1964)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 28, 3058(1963)、ジャーナルオブ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 76, 3194(1954), 87, 1397(1965), 88, 4061(1966)、特開昭49-41539等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって製造することができる。

【0083】工程 (b d) において、化合物 (V I I I b) の還元反応により、化合物 (I X b) を製造することができる。本反応は、公知の還元反応 (例えば、遷移金属触媒を用いた接触還元反応、酸性溶媒中スズ等の金属を用いた還元反応等) により行うことができる。本反応は、例えばオーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 5, 829-833 (1973)、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 1, 455 (1941)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 66, 1781 (1944)

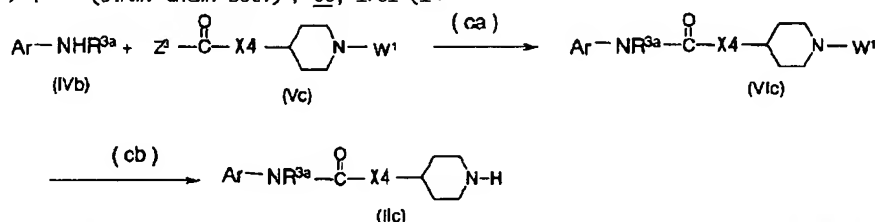
62

* 944)等 に記載された方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

【0084】工程 (b e) において、化合物 (I X b) と化合物 (X b) との縮合反応により、化合物 (I V b) を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物 (I I) と化合物 (I I I) との縮合反応と同様にして行うことができる。さらに、化合物 (I V b) は、化合物 (I X b) を、例えば還元アルキル化反応 (例えば、ジャーナル オブ ジ アメリカン・ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 87, 2767 (1965)、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 4, 283-285 (1963) に記載の方法等) またはマイケル付加反応 (例えば、ヘルベチカ ヒミカ アクタ (Helv. Chem. Acta), 43, 1898 (1960)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 39, 2044 (1974)、シンセシス (Synthesis), 5, 375 (1961) に記載の方法等) あるいはそれらに準じた反応に付すことによっても製造することができる。

【0085】1-3) 原料化合物 (I I) のうち、X¹がNR^{3a}COである化合物 (以下、化合物 (I I c) と略記することもある) は、例えば以下の反応式3により製造することができる。すなわち、
工程 (c a) : 化合物 (I V b) と式 (V c) で表される化合物 (以下、化合物 (V c) と略記することもある) のアミド化反応、
工程 (c b) : 式 (V I c) で表される化合物 (以下、化合物 (V I c) と略記することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I c) を製造することができる。

反応式3
【化59】



【式中、Z¹は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す】

工程 (c a) において、化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応により、化合物 (V I c) を製造することができる。Z¹で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子 (例えば塩素、臭素、ヨウ素等)、C₁₋₆アルキルオキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ等)、C₇₋₁₅アラルキルオキシ基 (例えば、ベンジルオキシ等)、ニトロ基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基 (例えばフェノキシ、p-ニトロフェノキシ等)、ヒドロキシル基等が用いられる。なかでも、例

例えばハロゲン原子 (好ましくは、塩素等)、ヒドロキシル基等が好ましい。

【0086】化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応は、適当な縮合剤や塩基を用いて行うことができる。例えば、Z¹がヒドロキシル基である場合、アミド化反応は、例えばペプチド化学の分野で一般的に用いられる縮合剤を用いて行われる。該縮合剤は、好ましくは、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド等のカルボジイミド類；ジフェニルホスホリルアジド、シアノホスホン酸ジエチル等のホスホン酸類；1-1'-カ

(33)

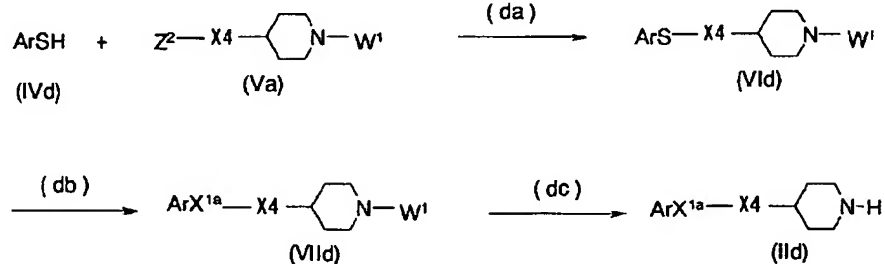
特開2001-226269

63

ルポニルビス-1H-イミダゾール等のホスゲン等価体等である。縮合剤の使用量は、化合物(IVb)1ミリモルに対して通常約1当量ないし約5当量、好ましくは約1当量ないし約1.5当量である。また、例えば、Z¹がハロゲン原子の場合、アミド化反応は、適当な塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等を用いて行われる。該塩基の使用量は、化合物(IVb)に対して通常約1当量ないし約10当量、好ましくは約1当量ないし約2当量である。

【0087】工程(cb)において、化合物(VIc)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIc)を製造することができる。脱保護反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0088】1-4) 原料化合物(II)のうち、X*



【式中、X^{1a}はS、SOまたはSO₂を示し、その他の記号は前記と同意義を示す】

工程(da)において、化合物(IVd)と化合物(Va)との縮合反応によって、化合物(VIId)を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物(II)と化合物(III)との縮合反応と同様にして行うことができる。縮合反応は、例えばN、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に行うことができる。該塩基の使用量は、好ましくは、化合物(Va)に対して、約1当量ないし約3当量である。

【0089】工程(db)において、化合物(VIId)を、必要に応じて酸化反応に付すことによって、化合物(VIIId)を製造することができる。酸化反応は、通常酸化剤を用いて行われる。該酸化剤としては、スルフィドの酸化剤として用いられるものであればいずれでも用いることができるが、好ましくは、例えばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素、アルカリ金属過ヨウ素酸塩等が用いられる。なかでも、メタクロロ過安息香酸および過酸化水素等が好ましい。該酸化剤の使用量は、SのSOへの酸化の場合、好ましくは、化合物(VIId)に対して、約1当量ないし約1.1当量である。また、SのSO₂への酸化の場合、好ましくは、化合物(VIId)に対して、約2ないし約2.5当量である。本反応は、好ましくは、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸、酢酸エチル等の溶媒中で行われる。

64

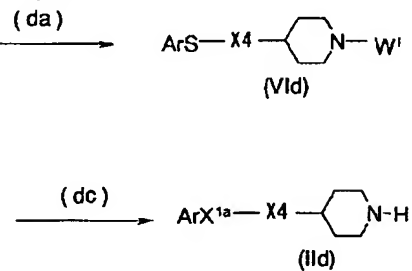
*¹がS、SOまたはSO₂である化合物(以下、化合物(IIId)と略記することもある)は、例えば以下の反応式4-1により製造することができる。すなわち、工程(da):式(IVd)で表される化合物(以下、化合物(IVd)と略記することもある)と化合物(Va)との縮合反応、

工程(db):式(VIId)で表される化合物(以下、化合物(VIId)と略記することもある)の必要に応じた酸化反応、および

10 工程(dc):式(VIIId)で表される化合物(以下、化合物(VIIId)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことによって、化合物(IIId)を製造することができる。

反応式4-1

【化60】



【0090】工程(dc)において、化合物(VIIId)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIId)を製造することができる。本反応は、例えば化合物(VIId)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

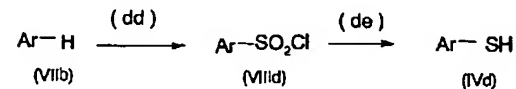
30 【0091】工程(da)の原料化合物(IVd)は、例えば以下の反応式4-2により製造することができる。すなわち、

工程(dd):化合物(VIIb)のクロロスルホン化反応、および

工程(de):式(VIIId)で表される化合物(以下、化合物(VIIId)と略記することもある)の還元反応によって、化合物(IVd)を製造することができる。

反応式4-2

40 【化61】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】

工程(dd)において、化合物(VIIb)をクロロスルホン化することで化合物(VIIId)を製造することができる。本反応は、例えばクロロスルホン酸、スルフルクロリド、二酸化硫黄-塩化銅等のクロロスルホン化試薬を用いて行われる。なかでも、クロロスルホン酸等が好ましい。該クロロスルホン化試薬の使用

50

65

量は、例えば約1当量ないし大過剰量である。本反応は、無溶媒でも溶媒を用いても行うことができるが、無溶媒での反応が特に好ましい。溶媒を用いる場合、溶媒としては、例えばジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、二硫化炭素等が好ましい。反応温度は、好ましくは約-20℃ないし約100℃である。また、クロソルホニル基は、反応可能な位置のいずれにも導入される。

【0092】工程(d e)において、化合物(V I I I d)を還元反応に付すことによって化合物(I V d)を製造することができる。本還元反応は、自体公知の方法、例えば亜鉛-酢酸、スズ-塩酸等の金属と酸の組み合わせを用いた還元反応；遷移金属触媒を用いた接触還元反応；水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化合物を用いた還元反応等により行うことができる。なかで*

(34)

特開2001-226269

66

*も、亜鉛-酢酸を用いた還元反応が好ましい。

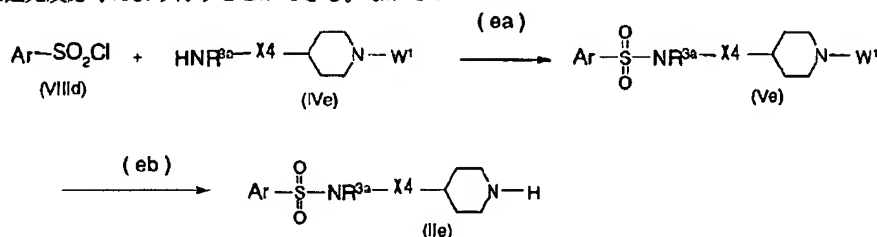
【0093】1-5) 原料化合物(I I)のうち、X¹がSO₂NR^{3a}である化合物(以下、化合物(I I e)と略記することもある)は、例えば以下の反応式5により製造することができる。すなわち、

工程(e a)：化合物(V I I I d)と式(I V e)で表される化合物(以下、化合物(I V e)と略記することもある)との縮合反応、および

工程(e b)：式(V e)で表される化合物(以下、化合物(V e)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(I I e)を製造することができる。

反応式5

【化62】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】

工程(e a)において、化合物(V I I I d)と化合物(I V e)との縮合反応によって、化合物(V e)を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物(I V b)と化合物(V c)のアミド化反応と同様にして行うことができる。化合物(I V e)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(I V e)またはその塩は、例えばジャーナルオブジ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 33, 1880(1990)等に記載またはそれに準じた方法により製造することができる。

【0094】工程(e b)において、化合物(V e)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(I I e)を製造することができる。脱保護反応は、例※

※例えば化合物(V I a)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

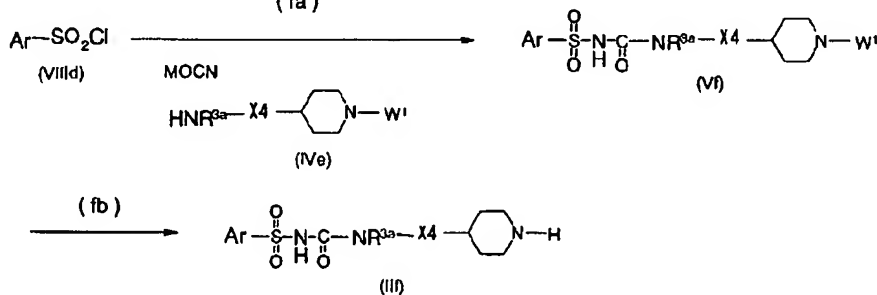
【0095】1-6) 原料化合物(I I)のうち、X¹がSO₂NHCONR^{3a}である化合物(以下、化合物(I I f)と略記することもある)は、例えば以下の反応式6により製造することができる。すなわち、

工程(f a)：化合物(V I I I d)と化合物(I V e)の縮合反応、および

工程(f b)：式(V f)で表される化合物(以下、化合物(V f)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(I I f)を製造することができる。

反応式6

【化63】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】

工程(f a)において、化合物(V I I I d)とアルカリ金属イソシアネ酸塩(MOCN；ここでMはアルカリ

金属を示す。)とを反応させた後、さらに化合物(I V e)を反応させることによって、化合物(V f)を製造することができる。本反応は、例えばEP-A-759

50

(35)

特開2001-226269

67

68

431、特開平7-118267等に記載の方法またはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。化合物(VIIId)とアルカリ金属イソシアナ酸塩との反応は、必要に応じて塩基の存在下で行われる。ここで、アルカリ金属は、好ましくは、カリウム等である。該塩基は、好ましくはピリジン、トリエチルアミン等である。塩基の使用量は、好ましくは、化合物(VIIId)に対して、約1当量ないし約5当量である。本反応は、好ましくは、アセトニトリル等の溶媒中で行われる。

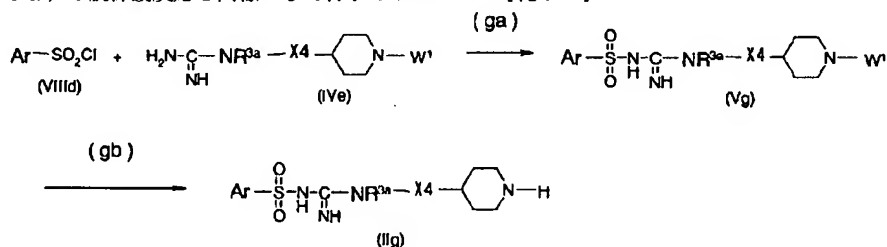
【0096】工程(fb)において、化合物(Vf)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIIf)を製造することができる。本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことが*

* できる。

【0097】1-7) 原料化合物(II)のうち、X¹がSO₂NHC(=NH)NR^{3a}である化合物(以下、化合物(IIg)と略記することもある)は、例えば以下の反応式7により製造することができる。すなわち、工程(ga): 化合物(VIIId)と式(IVg)で表される化合物(以下、化合物(IVg)と略記することもある)との縮合反応、および工程(gb): 式(Vg)で表される化合物(以下、化合物(Vg)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIg)を製造することができる。

反応式7

【化64】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】

【0041】工程(ga)において、化合物(VIIId)と化合物(IVg)との縮合反応によって、化合物(Vg)を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物(IVb)と化合物(Vc)のアミド化反応と同様にして行うことができる。化合物(IVg)は、化合物(IVe)を用いて、自体公知の方法またはそれに準じた方法により、製造することができる。化合物(IVg)は、例えば化合物(IVe)を、S-メチルイソチオウレアとの反応(例えば、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 13, 924(1948)に記載の方法等)、シアナミドとの反応(例えば、ヘルベチカ ヒミカ アクタ (Helv. Chem. Acta), 29, 324 (1946)に記載の方法等)、および1, 3-ビス(tert-butoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudoureaとの反応(例えば、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.), 33, 6541-6542 (1992)、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 52, 1700-1703 (1987)に記載の方

法等)等に付すことによって製造することができる。

【0098】工程(gb)において、化合物(Vg)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIg)を製造することができる。本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

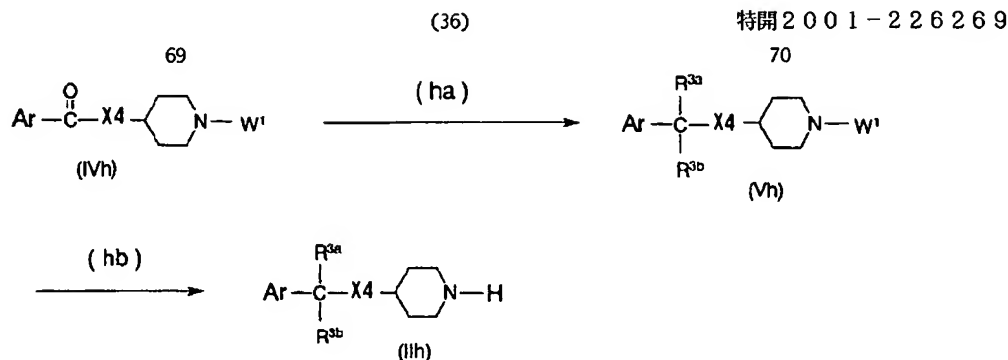
【0099】1-8) 原料化合物(II)のうち、X¹がCR^{3a}R^{3b}である化合物(以下、化合物(IIh)と略記することもある)は、例えば以下の反応式8により製造することができる。すなわち、

工程(ha): 式(IVh)で表される化合物(以下、化合物(IVh)と略記することもある)のカルボニル基の変換反応、および

工程(hb): 式(Vh)で表される化合物(以下、化合物(Vh)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIh)を製造することができる。

反応式8

【化65】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕

【0100】工程(ha)において、化合物(IVh)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物(Vh)を製造することができる。このような試薬としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等の還元剤；例えばアルキルリチウム、アルキルマグネシウムハライド等の有機金属試薬；例えばシアン化水素等の求核反応剤等が用いられる。具体的には、カルボニル基の $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ —や $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ への変換は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等の還元剤を用いて、適当な還元条件(例えば、トリエチルシラントリフルオロ酢酸、水素化リチウムアルミニウム塩化アルミニウム、亜鉛-塩酸等の組み合わせを用いた還元等)下に行うことができる。本反応は、例えばリダクション ウィズ コンプレックス メタル ヒドライド (Reduction with Complex Metal Hydrides) Interscience, New York (1956)、ケミカル ソサイエティー レビューズ (Chem. Soc. Rev.), 5, 23 (1976)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 91, 2967 (1969)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 29, 121 (1964)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 1, 155 (1942)、アンゲバンテヘミー (Angew. Chem.), 71, 726 (1956)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 80, 2896 (1958)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 4, 378 (1948)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 108, 3385 (1986)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行うことができる。

【0101】また、カルボニル基の $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3c}$ —(ここで R^{3c} は、 C_1- アルキル基を示す。)への変換は、例えばアルキルリチウム、アルキルマグネシウムハ

ライド等の有機金属試薬を用いて、例えばグリニャールリアクションズ オブ ノンメタリック サブスタンス (Grignard Reactions of Nonmetallic Substances), Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 138-528、オルガノリチウム メソッド (Organolithium Methods), Academic Press: New York, 1988, pp. 67-75等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行うことができる。また、カルボニル基の変換は、アドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 879-981等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等によっても行うことができる。化合物(IVh)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法、例えば特開平5-140149、特開平6-206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって製造することができる。

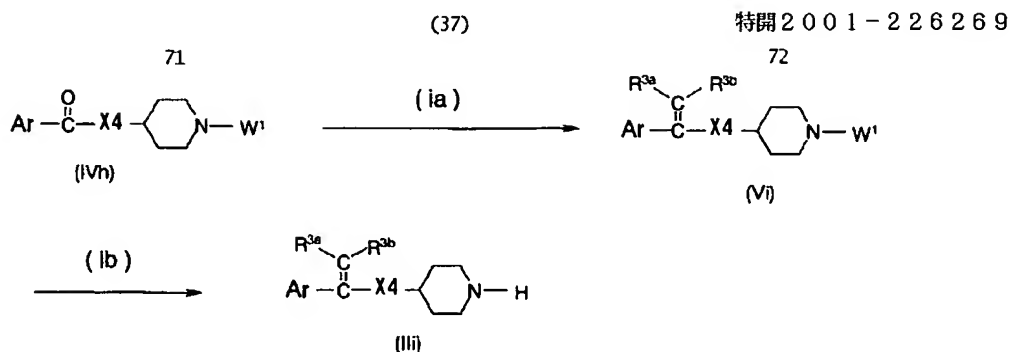
【0102】1-9) 原料化合物(II)のうち、 X^1 が $\text{C}=\text{C}(\text{R}^{3a})(\text{R}^{3b})$ (式中の記号は前記と同意義を示す)である化合物(以下、化合物(III))と略記することもある)は、例えば以下の反応式9により製造することができる。すなわち、

工程(ia)：化合物(IVh)のカルボニル基の変換反応、および

工程(ib)：式(Vi)で表される化合物(以下、化合物(Vi))と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(III)を製造することができる。

反応式9

【化66】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕

工程 (i a) において、化合物 (IVh) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (Vi) を製造することができる。カルボニル基の変換反応としては、例えばウィティッヒ (Wittig) 反応、ホーナーワズワースエモンズ (Horner-Wadsworth-Emmons) 反応、ピーターソン (Peterson) オレフィン化反応、クネーベナーゲル (Knoevenagel) 反応等が挙げられ、試薬としてはそれら反応に用いられる一般的な試薬が用いられる。本反応は、例えば、アドバンスト オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, p. 879-981, オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), coll. vol.5, 751 (1973), オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), coll. vol.5, 509 (1973), シンセシス (Synthesis), 384 (1984), オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 15, 204 (1967) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがっ*

10* て行うことができる。工程 (i b) において、化合物 (Vi) を脱保護反応に付し、W¹ を除去することにより、化合物 (Iii) を製造することができる。本反応は、例えば化合物 (VIa) の脱保護反応と同様にして行うことができる。

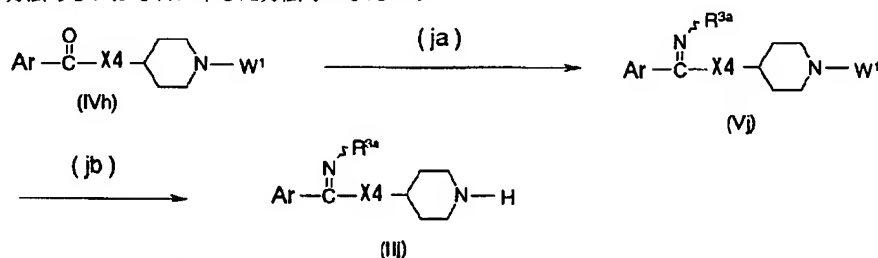
【0103】1-10 原料化合物 (II) のうち、X⁴ が C=N-R^{3a} である化合物 (以下、化合物 (IIj) と略記することもある) は、例えば以下の反応式 10 により製造することができる。すなわち、

工程 (j a) : 化合物 (IVh) のカルボニル基の変換

20 反応、および
工程 (j b) : 式 (Vj) で表される化合物 (以下、化合物 (Vj) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (IIj) を製造することができる。

反応式 10

〔化67〕



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕

工程 (j a) において、化合物 (IVh) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (Vj) を製造することができる。カルボニル基の変換反応に用いられる試薬としては、例えば、置換されていてもよいヒドラジンや置換されていてもよいヒドロキシルアミン等が挙げられる。ここで、「置換されていてもよいヒドラジン」や「置換されていてもよいヒドロキシルアミン」における置換基としては、例えば C₁-、アルキル基等が用いられる。本反応は、例えば、アドバンスト オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 904-907, オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (Organic Functional Group Preparations), vol. III, Academic (1983), ロ

ッド ケミストリー オブ カーボン カンパウンドズ (Rodd's Chemistry of Carbon Compounds), vol.1, part C, Elsevier Publishing co. (1965) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行うことができる。工程 (j b) において、化合物 (Vj) を脱保護反応に付し、W¹ を除去することにより、化合物 (IIj) を製造することができる。本反応は、例えば化合物 (VIa) の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0104】1-11 原料化合物 (II) のうち、X⁴ が CS である化合物 (以下、化合物 (IIk) と略記することもある) は、例えば以下の反応式 11 により製造することができる。すなわち、

工程 (k a) : 化合物 (IVh) のカルボニル基の変換

50 反応、および

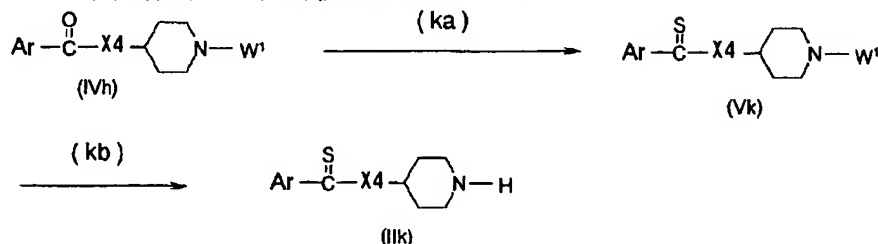
(38)

特開2001-226269

73

74

工程 (k b) : 式 (V k) で表される化合物 (以下、化合物 (V k) と略記することもある) の脱保護反応を、反応式 1 1 順次行うことにより、化合物 (I I k) を製造すること*
【化 6 8】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕

工程 (k a) において、化合物 (I V h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基をチオカルボニル基に変換して、化合物 (V k) を製造することができる。カルボニル基のチオカルボニル基への変換に用いられる試薬としては、例えば硫化試薬等、好ましくは、ローソン (Lawesson) 試薬、五硫化二リン、硫化水素一塩酸等が挙げられる。本反応は、シンセシス (Synthesis), 7, 543 (1991)、ジャーナル オブ ジアメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 106, 934 (1984)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 68, 769 (1946) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。工程 (k b) において、化合物 (V k) を脱保護反応に付し、W¹ を除去することにより、化合物 (I I k) を製造することができる。本反応は、例え※

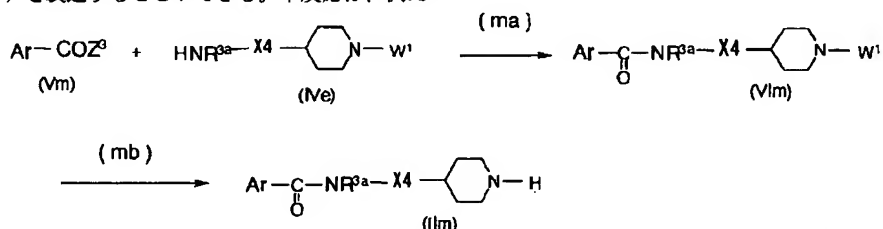
※ば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0105】1-12) 原料化合物 (I I) のうち、X¹ が CONR^{3a} である化合物 (以下、化合物 (I I m) と略記することもある) は、以下の反応式 12-1 により製造することができる。すなわち、

工程 (m a) : 式 (V m) で表される化合物 (以下、化合物 (V m) と略記することもある) と化合物 (I V e) との縮合反応、および

工程 (m b) : 式 (V I m) で表される化合物 (以下、化合物 (V I m) と略記することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I m) を製造することができる。

反応式 12-1
【化 69】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕

工程 (m a) において、化合物 (V m) と化合物 (I V e) との縮合反応によって、化合物 (V I m) を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応と同様にして行うことができる。工程 (m b) において、化合物 (V I m) を脱保護反応に付し、W¹ を除去することにより、化合物 (I I m) を製造することができる。本反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様にして行うことができる。

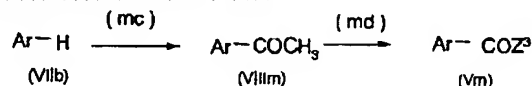
【0106】工程 (m a) の原料化合物 (V m) は、例★

★え以下の反応式 12-2 により製造することができる。すなわち、

工程 (m c) : 化合物 (V I I b) のアセチル化反応、および

工程 (m d) : 式 (V I I I m) で表される化合物 (以下、化合物 (V I I I m) と略記することもある) の酸化反応、および必要に応じた官能基変換を、順次行うことにより、化合物 (V m) を製造することができる。

反応式 12-2
【化 70】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕

工程 (m c) において、化合物 (V I I b) をアセチル

化することにより、化合物 (V I I I m) を製造することができる。本反応は、一般的なフリーデル・クラフツ

(39)

特開2001-226269

75

(Friedel-Crafts)反応の条件によって行うことができる。アセチル化は、例えば塩化アセチルや無水酢酸等を用いて行われる。本反応は、例えば特開平5-140149、特開平6-206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行われる。また、アセチル基は、反応可能な位置のいずれにも導入される。

【0107】工程 (md) において、化合物 (VIIIm) を酸化することにより、化合物 (Vm)、特にZ'がヒドロキシル基である化合物を製造することができる。本反応は、通常酸化剤を用いて行われる。該酸化剤としては、例えば次亜塩素酸塩、次亜臭素酸塩、あるいは適当な塩基（例えば、水酸化ナトリウム等）の共存下でのハロゲン単体（例えば、臭素、ヨウ素等）等が挙げられる。本反応は、例えばオーガニック シンセシス (Org. Synthesis), Coll. Vol. 2, 428 (1943)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 66, 894 (1944)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。また、必要に応じて、Z'がヒドロキシル基である化合物 (Vm) のヒドロキシル基を官能基変換することにより、Z'がハロゲン原子（例えば塩素、臭素、ヨウ素等）、C₁₋₆アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキ

76

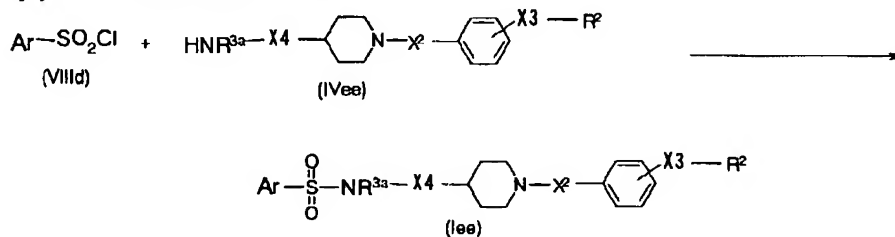
キシ等）、C₇₋₁₀アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ等）、またはニトロで置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基（例えばフェノキシ、p-ニトロフェノキシ等）である化合物 (Vm) を製造することができる。官能基変換は、例えばアドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 393-396, 437-438、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations), VCH Publishers Inc. (1989)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

【0108】2) 化合物 (I) は、以下の方法等によっても製造することができる。

2-1) 化合物 (I) のうち、X¹がSO₂NR^{3a}である化合物（以下、化合物 (Iee) と略記することもある）は、以下の反応式2-1により製造することができる。すなわち、化合物 (VIIId) と式 (IVee) で表される化合物（以下、化合物 (IVee) と略記することもある）の縮合反応によって、化合物 (Iee) を製造することができる。

反応式2-1

【化71】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕

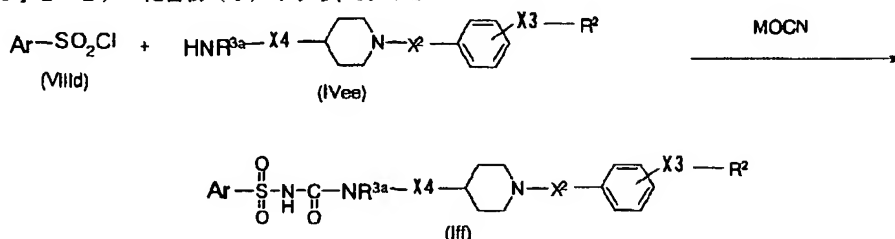
縮合反応は、例えば化合物 (IVb) と化合物 (Vc) のアミド化反応と同様にして行うことができる。化合物 (IVee) は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物 (IVee) またはその塩は、例えばジャーナル オブ ジ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 33, 1880 (1990)等に記載の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

【0109】2-2) 化合物 (I) のうち、X¹がS ※

※O₂NHCONR^{3a}である化合物（以下、化合物 (If) と略記することもある）は、例えば以下の反応式2-2により製造することができる。すなわち、化合物 (VIIId) とアルカリ金属イソシアナ酸塩 (MOCN; ここでMはアルカリ金属を示す。) とを反応させた後、さらに化合物 (IVee) を反応させることによって、化合物 (If) を製造することができる。

反応式2-2

【化72】



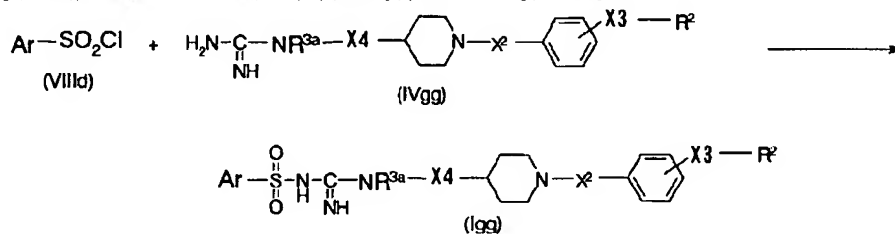
特開2001-226269

78

* 反応式 2-3 により製造することができる。化合物 (V I I I d) と式 (I V g g) で表される化合物 (以下、化合物 (I V g g) と略記することもある) との縮合反応によって、化合物 (I g g) を製造することができる。

反応式 2-3

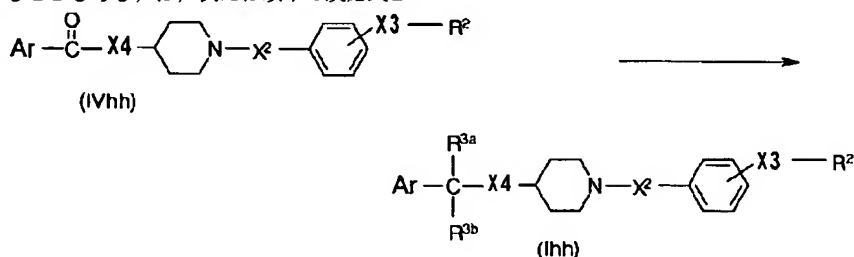
【化7.3】



※－４により製造することができる。すなわち、式（ⅠⅤ h h）で表される化合物（以下、化合物（ⅠⅤ h h）と略記することもある）を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物（Ⅰ h h）を製造することができる。

反応式 2-4

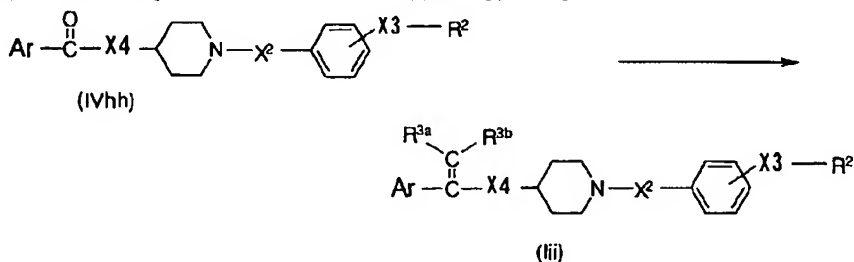
【化74】



★【0112】2-5) 化合物(I)のうち、X¹がC=C R¹ R²である化合物(以下、化合物(I i i)と略記することもある)は、例えば以下の反応式2-5により製造することができる。すなわち、化合物(IV h h)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物(I i i)を製造することができる。

反応式2-5

★40 【175】



50 本反応は、例えば前記1-9)で述べた、化合物(IV

(41)

特開2001-226269

79

80

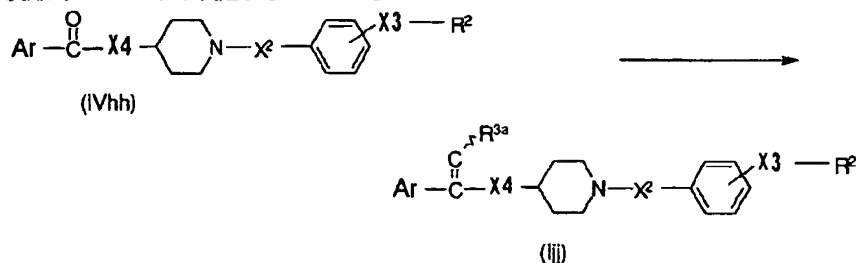
h) の化合物 (V i) への変換反応と同様にして行うことができる。

【0113】2-6) 化合物 (I) のうち、 X^1 が $C=N-R^{3*}$ (記号は前記と同意義を示す) である化合物 (以下、化合物 (I j j) と略記することもある) は、例えば以下の反応式 2-6 により製造することができ *

* する。すなわち、化合物 (I V h h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (I j j) を製造することができる。

反応式 2-6

【化76】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】

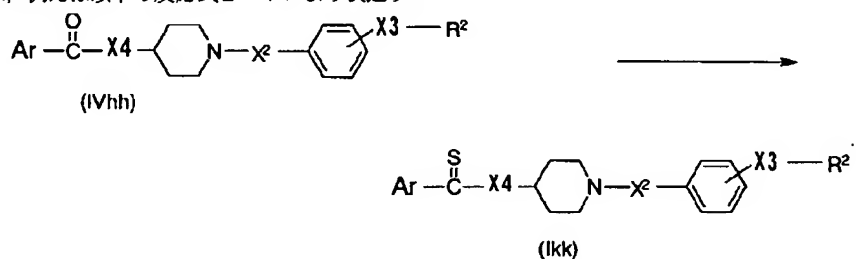
本反応は、例えば前記 1-10) で述べた、化合物 (I V h) の化合物 (V j) への変換反応と同様にして行うことができる。

【0114】2-7) 化合物 (I) のうち、 X^1 が $C=S$ である化合物 (以下、化合物 (I k k) と略記することもある) は、例えば以下の反応式 2-7 により製造す *

* ることができる。すなわち、化合物 (I V h h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基をチオカルボニル基に変換して、化合物 (I k k) を製造することができる。

反応式 2-7

【化77】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】

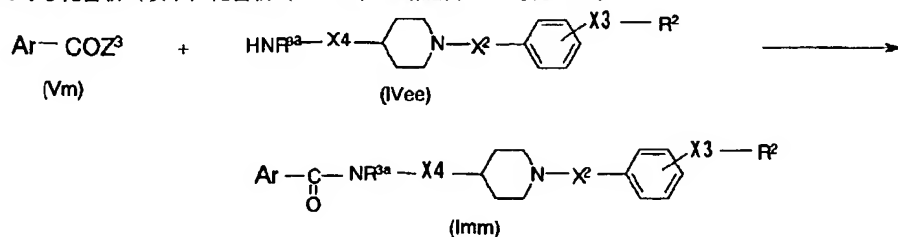
本反応は、例えば前記 1-11) で述べた、化合物 (I V h) の化合物 (V k) への変換反応と同様にして行うことができる

【0115】2-8) 化合物 (I) のうち、 X^1 が $C=O$ である化合物 (以下、化合物 (I m m) と略記 ★

★ することもある) は、例えば以下の反応式 2-8 により製造することができる。すなわち、化合物 (V m) と化合物 (I V e e) との縮合反応によって、化合物 (I m m) を製造することができる。

反応式 2-8

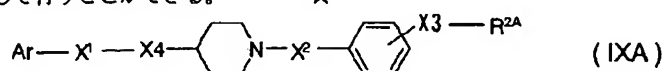
【化78】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】

本反応は、例えば化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応と同様にして行うことができる。 ☆

☆ 【0116】3) また、化合物 (I) は、式 【化79】



(42)

特開 2001-226269

81

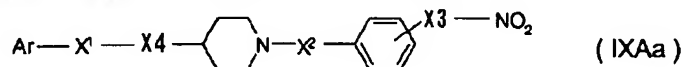
82

[式中、R^{1a}はR¹の合成前駆体を、その他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物を、種々の変換反応に付すことによっても製造することができる。R^{1a}で示される「R¹の合成前駆体」としては、例えば、ニトロ基、前記Z¹として例示した脱離基、シアノ基などが *

* 挙げられる。また、変換反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。

【0117】3-1) 化合物(1)のうち、R²がアミノ基である化合物は、例えば式

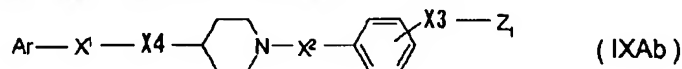
【化80】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物のニトロ基を還元することにより製造することができる。本還元反応は、例えば、前記工程(b d)における化合物(V I I b)の還元反応と同様に行うことができ *

※る。3-2) 化合物(1)のうち、R²がそれぞれC₁₋₅-アルキルで置換されていてもよいアミノ基または5ないし7員環状アミノ基である化合物は、例えば式

【化81】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物と式

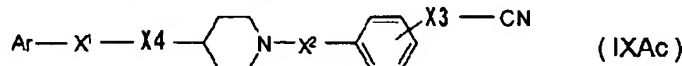
H-R^{1ab} (I I I)

[式中、R^{1ab}は、それぞれC₁₋₅-アルキルで置換されていてもよいアミノ基または5ないし7員環状アミノ基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物とを縮合反応に付すことにより製造することができる。R^{1ab}に関し、「C₁₋₅-アルキルで置換されていてもよいアミノ基または5ないし7員環状アミノ基」と *

★しては、前記R¹として例示したものが挙げられる。本縮合反応は、例えば、化合物(I I)と化合物(I I I)との縮合反応と同様にして行うことができる。

【0118】3-3) 化合物(1)のうち、R²が置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基(好ましくはイミダゾリニル基)である化合物は、例えば、式

【化82】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物を、塩化水素存在下にアルコールと反応させた後、種々のアミンと反応させることにより製造することができる。本反応は、例えばオーガニックシンセシス(Org. Synth.), I, 5 (1941)やMethoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Band XI/2, Georg Thieme (1958), p3 8-72に記載の方法あるいはそれに準じた方法により行うことができる。

【0119】化合物(1)またはその塩(以下、本発明化合物と略記することがある)は、優れたMCH受容体拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。したがって、本発明化合物を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤(以下、MCH拮抗剤と略記することがある)は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCHに起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば肥満症[例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adi-

posity)、減血漿性肥満症(hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など]、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

【0120】本発明化合物は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。さらに、本発明化合物は、摂食抑制薬としても有用である。本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

【0121】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ化合物(1)または(1a)を、そのままあるいは薬理的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

【0122】ここで、薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物

83

質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPCC）などが挙げられる。

【0123】溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【0124】等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0125】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティ

(43)

特開2001-226269

84

ング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤などの経口剤；注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膈坐剤など）、徐放剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）、ベレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

【0126】本発明のMCH拮抗剤中の化合物（I）の含有量、および本発明の医薬組成物中の化合物（Ia）の含有量は、例えば、それぞれMCH拮抗剤または医薬組成物全体の約0.1ないし100重量%である。本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。例えば、本発明のMCH拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者（体重約60kg）に経口投与する場合の1日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である化合物（I）または（Ia）として、約0.1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

【0127】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、例えば「肥満症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。このような併用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

【0128】上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグナイド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。インスリン抵抗性改善薬としては、例えばビオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、CS-011などが挙げられる。インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロロプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレバグリニド、ナテグリニド、KAD-1229、JTT-608などが挙げられる。

50

(44)

特開2001-226269

85

【0129】ヒグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9 (w/w) %の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。α-グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。β3アドレナリン受容体作動薬としては、例えばAJ-9677、BMS-196085、SB-226552、SR-58611-A、CP-114271、L-755507などが挙げられる。上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセット、ブラムリントイド、レブチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

【0130】上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬としては、例えばトルレスタット；エバルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ゾボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。グリケーション阻害薬としては、例えばビマゲジンなどが挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えばNGF、LY-333531などが挙げられる。上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアブリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン (memantine)、ビマゲドリン (pimagadline; ALT-711) などが挙げられる。

【0131】上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタット、AZM-131などが挙げられる。食欲抑制薬としては、例えばマジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミンなどが挙げられる。上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリブスタチン、FPL-15849、ER-230、OB protein、AZM-090、P-57、LY-355101などが挙げられる。また、前記「糖尿病治療薬」として例示したβ3アドレナリン受容体作動薬およびレブチンを「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」として用いてもよい。

86

【0132】上記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、（塩酸）デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、（塩酸）マニジピンなどが挙げられる。カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121などが挙げられる。アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177などが挙げられる。

【0133】上記「高脂血症治療薬」としては、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。HMG-CoA還元酵素阻害薬としては、例えばブラバスタチン（ナトリウム塩）、セリバスタチン（ナトリウム塩）、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチルなどが挙げられる。フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

【0134】上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

【0135】前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) MCH拮抗剤ま

(45)

特開2001-226269

87

たは医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、MCH拮抗剤または医薬組成物;併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【0136】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

【0137】本明細書中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
t : トリプレット (triplet)
q : クアルテット (quartet)
m : マルチプレット (multiplet)
br : ブロード (broad)
J : カップリング定数 (coupling constant)
Hz : ヘルツ (Hertz)
CDCl₃ : 重クロロホルム
DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
THF : テトラヒドロフラン
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO : ジメチルスルホキシド
WSCD : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩
¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴 (通常フリー体をCDCl₃中で測定した。)
IR : 赤外吸収スペクトル
Me : メチル
Et : エチル
HOBt : 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール
IPE : ジイソプロピルエーテル
DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

【0138】本明細書中、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、これらの略号は、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記す

88

る。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA : デオキシリボ核酸
cDNA : 相補的デオキシリボ核酸
A : アデニン
T : チミン
G : グアニン
C : シトシン
RNA : リボ核酸
mRNA : メッセンジャーリボ核酸
dATP : デオキシアデノシン三リン酸
dTTP : デオキシチミジン三リン酸
dGTP : デオキシグアノシン三リン酸
dCTP : デオキシシチジン三リン酸
ATP : アデノシン三リン酸
EDTA : エチレンジアミン四酢酸
SDS : ドデシル硫酸ナトリウム
EIA : エンザイムイムノアッセイ
Gly : グリシン
Ala : アラニン
Val : バリン
Leu : ロイシン
Ile : イソロイシン
Ser : セリン
Thr : スレオニン
Cys : システイン
Met : メチオニン
Glu : グルタミン酸
Asp : アスパラギン酸
Lys : リジン
Arg : アルギニン
His : ヒスチジン
Phe : フェニルアラニン
Tyr : チロシン
Trp : トリプトファン
Pro : プロリン
Asn : アスパラギン
Gln : グルタミン
pGlu : ピログルタミン酸
Me : メチル基
Et : エチル基
Bu : ブチル基
Ph : フェニル基
TC : チアゾリジン-4(R)-カルボキサミド基

【0139】また、本明細書中で頻用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

Tos : p-トルエンスルホン
CHO : ホルミル
Bzl : ベンジル

89

Cl₂Bzl : 2, 6-ジクロロベンジル
 Bom : ベンジルオキシメチル
 Z : ベンジルオキシカルボニル
 Cl-Z : 2-クロロベンジルオキシカルボニル
 Br-Z : 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
 Boc : t-ブトキシカルボニル
 DNP : ジニトロフェノール
 Trt : トリチル
 Bum : t-ブトキシメチル
 Fmoc : N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
 HOBt : 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
 HOObt : 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン
 HONB : 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボジイミド
 DCC : N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

【0140】本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

【配列番号：1】ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：2】ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：3】ラットSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

【配列番号：4】5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたラットSLC-1cDNAの全塩基配列を示す。

【配列番号：5】ラットSLC-1発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ（riboprobe）を示す。

【配列番号：6】ヒトSLC-1をコードするcDNAを取得するために使用した合成DNAを示す。

【配列番号：7】ヒトSLC-1をコードするcDNAを2本鎖にするために使用したプライマーを示す。

【配列番号：8】ヒトSLC-1をコードするcDNA全塩基配列を示す。

【配列番号：9】ヒトSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

【配列番号：10】ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：11】ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：12】ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：13】ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：14】5'側にSal I認識配列が付加され、

(46)

特開2001-226269

90

また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(S) cDNAの全塩基配列を示す。

【配列番号：15】5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(L) cDNAの全塩基配列を示す。

【配列番号：16】ヒトSLC-1(S) 発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L) 発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ（riboprobe）を示す。

10 【0141】後述の参考例1-6で得られた配列番号：9で表される塩基配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8は、平成11年2月1日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所（NIBH）に寄託番号FERMBP-6632として、平成11年1月21日から財団法人・発酵研究所（IFO）に寄託番号IFO 16254として寄託されている。

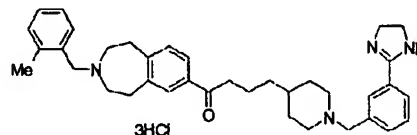
【0142】

【実施例】参考例1

20 自体公知の方法（WO98/46590等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法）にしたがって、下記化合物を得た。

1) 4-[1-[[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ビペリジニル]-1-[3-[[2-メチルフェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノン 3塩酸塩

【化83】

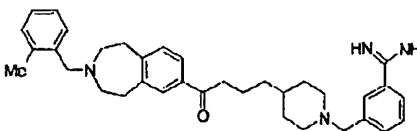


無色粉末。融点 183-185°C。

¹H NMR (CDCl₃, free base) δ 1.10-1.40 (5H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-3.00 (9H, m), 3.49 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.78 (4H, s), 7.10-7.20 (4H, m), 7.25-7.45 (3H, m), 7.60-7.75 (4H, m)。

2) 3-[[4-[[4-[[3-[[2-メチルフェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-4-オキソブチル]-1-ビペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド

【化84】



無色結晶。融点 150-152°C。

50 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.10-1.40 (5H,

(47)

特開2001-226269

91

92

m), 1.60-1.82 (4H, m), 1.84-2.05 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.74-3.02 (8H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 7.10-7.37 (5H, m), 7.40-7.80 (6H, m).

元素分析値 $C_{35}H_{44}N_4O \cdot 3H_2O$ として *

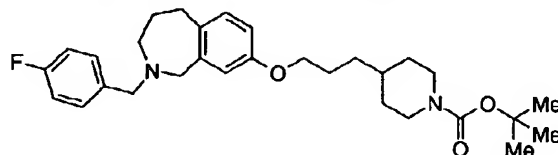
* 計算値: C, 71.15; H, 8.53; N, 9.48.

実験値: C, 71.52; H, 8.19; N, 8.98.

【0143】参考例2

t-ブチル 4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化85】



1) 4-フルオロベンジルクロリド (2.87ml) を、8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (3.89g)、炭酸カリウム (4.0g) とヨウ化カリウム (触媒量) のエタノール (150ml) 懸濁液に室温で滴下した。混合物を3時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1) により精製して、2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.52g) を無色油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60-1.80 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.10 (2H, t-like, $J=5.2$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J=2.8, 8.2$ Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

2) 上記1) で得た2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.32g) と48%臭化水素酸溶液 (80ml) の混合物を140°Cで2時間攪拌した。室温まで冷却後、氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて弱アルカリ性 (pH約10) とし、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.69g) を無色粉末として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.65-1.80 (2H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.04 (2H, t-like, $J=5.2$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.71 (2H, s), 6.24 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.55 (1H, dd, $J=2.2, 8.0$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m).

3) 上記2) で得た2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.0g) とt-ブチル 4-(3-ヨードプロピル)-1-ピペリジンカルボキシレート (6.3g) のN,

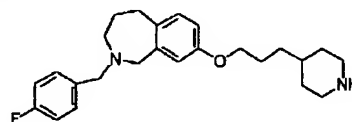
N-ジメチルホルムアミド (80ml) 溶液に、炭酸カリウム (10.0g) を加え、80°Cで12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1) により精製して、表題化合物 (7.2g) を無色油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.25 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.90 (7H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.08 (2H, t-like, $J=5.4$ Hz), 3.48 (2H, s), 6.70-6.80 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.87 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.48 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J=8.0, 2.6$ Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

【0144】参考例3

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[(3-(4-ビペリジニル)プロポキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化86】



参考例2で得たt-ブチル 4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ビペリジンカルボキシレート (7.1g) の酢酸エチル溶液 (30ml) に4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (100ml) を室温にて加え、2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (5.1g) をmp 88-89°Cの無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.25 (2H, m), 1.30-1.50 (2H,

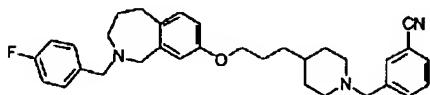
93

m), 1.60-1.85 (7H, m), 1.90-2.10 (1H, br), 2.50-2.70 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).
 元素分析値 $C_{24}H_{26}FN_4O \cdot 0.5H_2O$ として
 計算値: C, 74.04; H, 8.45; N, 6.91.
 実験値: C, 73.82; H, 8.10; N, 6.74.

【0145】参考例4

8-[3-[1-[(3-シアノフェニル)メチル]-4-ビペリジニル]プロポキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化87】



参考例2で得た2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[3-[(4-ビペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (500mg)と炭酸カリウム(500mg)のアセトニトリル (25ml)懸濁液に、 α -ブロモ-m-トルニトリル (198mg, 0.83mmol)を室温で滴下した。混合物を室温で10時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=4:1)により精製して、表題化合物のフリー塩基体 (356mg)をmp 97-98°Cの無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.10-1.45 (4H, m), 1.50-1.80 (7H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4H, s), 3.81 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65 (1H, s).

元素分析値 $C_{33}H_{36}FN_4O$ として

計算値: C, 77.46; H, 7.49; N, 8.21.

実験値: C, 77.30; H, 7.57; N, 8.21.

【0146】参考例5

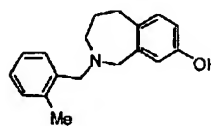
8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化88】

(48)

特開2001-226269

94



1) α -ブロモ-o-キシレン (3.16ml)と8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (3.80g)を用いて、参考例2の1)と同様の操作を行うことにより、8-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (4.63g)を無色油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60-1.70 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.78 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.00 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.41 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.73 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00-7.20 (4H, m).

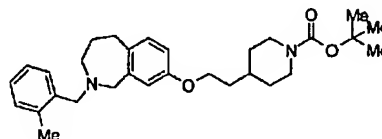
2) 上記1)で得た8-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (4.63g)を用いて、参考例2の2)と同様の操作を行うことにより、8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (4.37g)を無色油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.75-1.85 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.80 (2H, t-like, J = 5.0 Hz), 3.03 (2H, t-like, J = 5.0 Hz), 3.48 (2H, s), 3.70 (2H, s), 6.19 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00-7.30 (4H, m).

【0147】参考例6

1-ブチル 4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化89】



参考例5で得た、8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (3.94g)を用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (4.81g)を粘稠な油状物として得た。

(49)

特開2001-226269

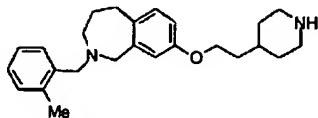
95

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.95 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (4H, m).

【0148】参考例7

2-[(2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-(4-ビペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化90】



参考例6で得た t-ブチル 4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート (4.81g, 10.1 mmol) を用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (3.61g) を mp 74-75°C の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.95 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.50-2.70 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.94 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.1, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.09-7.32 (4H, m).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$ として

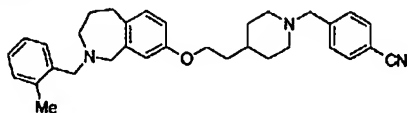
計算値: C, 79.32; H, 9.05; N, 7.40.

実験値: C, 79.00; H, 9.15; N, 7.32.

【0149】参考例8

8-[2-[1-[(4-シアノフェニル) メチル]-4-ビペリジニル] エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化91】



参考例7で得た 2-[(2-メチルフェニル) メチル]-

96

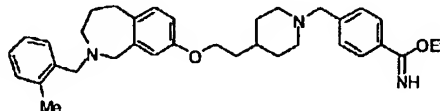
8-[2-(4-ビペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0150】参考例9

エチル 4-[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ビペリジニル] メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート

【化92】



参考例8で得た 8-[2-[1-[(4-シアノフェニル) メチル]-4-ビペリジニル] エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97の1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 103-104°C の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.42 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.90-2.10 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.33 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

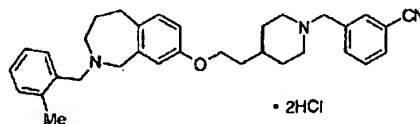
計算値: C, 76.61; H, 8.45; N, 7.29.

実験値: C, 76.72; H, 8.13; N, 7.61.

【0151】参考例10

2-[(2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-[1-[(3-シアノフェニル) メチル]-4-ビペリジニル] エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化93】



• 2HCl

参考例7で得た 2-[(2-メチルフェニル) メチル]-

97

−8−[2−(4−ビペリジニル)エトキシ]−2, 3, 4, 5−テトラヒドロ−1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.90 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.28(3H, s), 2.75-2.95 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (4H, s), 3.81 (2H, s), 3.94 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67(1H, dd, $J = 8.1, 2.6$ Hz), 7.00-7.70 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

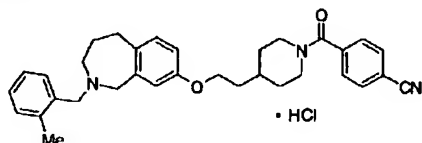
計算値: C, 67.80; H, 7.41; N, 7.19.

実験値: C, 67.95; H, 7.57; N, 7.20.

【0152】参考例11

2−[(2−メチルフェニル)メチル]−8−[2−[1−(4−シアノベンゾイル)−4−ビペリジニル]エトキシ]−2, 3, 4, 5−テトラヒドロ−1H-2-ベンズアゼピン 塩酸塩

【化94】



参考例7で得た2−[(2−メチルフェニル)メチル]−8−[2−(4−ビペリジニル)エトキシ]−2, 3, 4, 5−テトラヒドロ−1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.00-1.50 (2H, m), 1.60-2.00 (7H, m), 2.28(3H, s), 2.70-3.20 (2H, br), 2.80-2.95 (2H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.50-3.70 (1H, br), 3.81 (2H, s), 3.96 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.60-4.80 (1H, br), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.00-7.30 (5H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

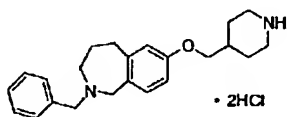
計算値: C, 71.66; H, 7.11; N, 7.60.

実験値: C, 71.39; H, 7.16; N, 7.61.

【0153】参考例12

2−(フェニルメチル)−7−[(4−ビペリジニル)メトキシ]−2, 3, 4, 5−テトラヒドロ−1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化95】



1) 7−メトキシ−2, 3, 4, 5−テトラヒドロ−

(50)

特開2001-226269

98

1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2と同様の操作を行うことにより、t-ブチル 4−[[2−(フェニルメチル)−2, 3, 4, 5−テトラヒドロ−1H-2-ベンズアゼピン−7−イル]オキシメチル]−1-ビペリジニカルボキシレートをも 103-104°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.10-2.10 (7H, m), 1.47 (9H, s), 2.65-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.79 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.81(2H, s), 4.05-4.25 (2H, br), 6.59 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ として

計算値: C, 74.63; H, 8.50; N, 6.22.

実験値: C, 74.56; H, 8.40; N, 6.43.

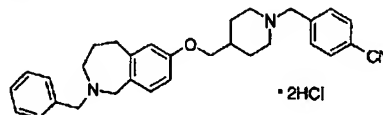
2) 上記1)で得た t-ブチル 4−[[2−(フェニルメチル)−2, 3, 4, 5−テトラヒドロ−1H-2-ベンズアゼピン−7−イル]オキシメチル]−1-ビペリジニカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.15-1.40 (2H, m), 1.65-2.00 (6H, m), 2.64(2H, dt, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.50 (2H, s), 3.76 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.81 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0154】参考例13

2−(フェニルメチル)−7−[[1−[(4−シアノフェニル)メチル]−4−ビペリジニル]メトキシ]−2, 3, 4, 5−テトラヒドロ−1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化96】



参考例12で得た2−(フェニルメチル)−7−[(4−ビペリジニル)メトキシ]−2, 3, 4, 5−テトラヒドロ−1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.55 (2H, m), 1.65-1.90 (5H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.79 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.80 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (2H, d, $J =$

(50)

99

8.4 Hz).

元素分析値 $C_{23}H_{26}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

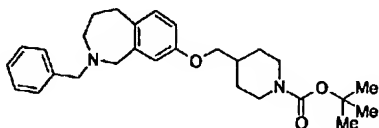
計算値: C, 65.83; H, 7.13; N, 7.43.

実験値: C, 65.90; H, 7.22; N, 7.37.

【0155】参考例14

t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシメチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化97】



8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2および参考例8と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物をmp 116-118°Cの無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.10-1.40 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.50-2.00 (5H, m), 2.65-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.54 (2H, s), 3.73 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.82 (2H, s), 4.05-4.25 (2H, br), 6.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

元素分析値 $C_{23}H_{26}N_2O_3$ として

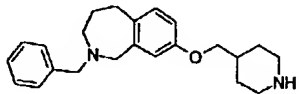
計算値: C, 74.63; H, 8.50; N, 6.22.

実験値: C, 74.44; H, 8.55; N, 6.10.

【0156】参考例15

2-(フェニルメチル)-8-[[4-ビペリジニル]メトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化98】



参考例14で得た t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシメチル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 103-105°Cの無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.15-1.40 (2H, m), 1.65-2.00 (6H, m), 2.65 (2H, dt, J = 8.2, 2.6 Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.72 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.83 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

元素分析値 $C_{23}H_{26}N_2O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

(51)

特開2001-226269

100

計算値: C, 62.58; H, 7.76;

N, 6.35.

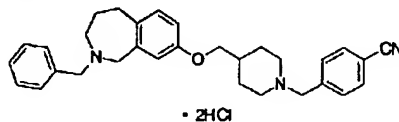
実験値: C, 62.64; H, 8.03;

N, 6.07.

【0157】参考例16

2-(フェニルメチル)-8-[[1-[[4-シアノフェニル]メチル]-4-ビペリジニル]メトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

10 【化99】



参考例15で得た2-(フェニルメチル)-8-[[4-ビペリジニル]メトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 105-107°Cの無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.20-1.55 (2H, m), 1.60-1.90 (5H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.54 (4H, s), 3.74 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.83 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.2 Hz).

元素分析値 $C_{23}H_{26}N_4O \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

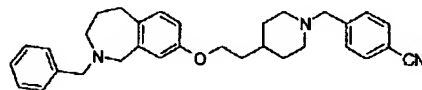
計算値: C, 65.83; H, 7.13; N, 7.43.

実験値: C, 65.90; H, 7.22; N, 7.37.

【0158】参考例17

2-(フェニルメチル)-8-[[2-[[1-[[4-シアノフェニル]メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化100】



1) 8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2と同様の操作を行うことにより、t-ブチル 4-[[2-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレートは無色油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.90 (9H, m), 1.46 (9H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.54 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.94

50

101

(2H, t, J = 5.8Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.50 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.10-7.40 (5H, m).

2) 上記1) で得た t-ブチル 4-[2-[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ビペリジニル) エチル] オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンをmp 43-44° Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.80 (7H, m), 1.85-2.05 (1H, br), 2.55-2.70 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.94 (2H, t, J = 6.0Hz), 6.52 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.2, 2.6Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

3) 上記2) で得た2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ビペリジニル) エチル] オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 83-85° Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15-7.35 (5H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz).

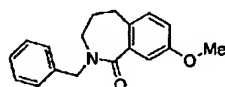
元素分析値 C₂₂H₂₆N₂Oとして

計算値: C, 80.13; H, 7.78; N, 8.76.

実験値: C, 79.93; H, 7.95; N, 8.91.

【0159】参考例18

8-メトキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン
【化101】



8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例2の1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.74 (2H, tt, J = 7.0, 6.6 Hz), 2.67 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83 (3H, s), 4.78 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.45 (6H, m).

【0160】参考例19

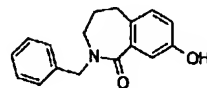
8-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3,

(52)

特開2001-226269

102

4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン
【化102】

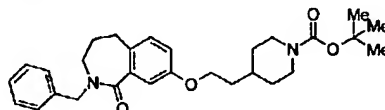


参考例18で得た8-メトキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例2の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 153-155° Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.74 (2H, tt, J = 7.0, 6.6 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.80 (2H, s), 6.90 (1H, ddd, J = 8.4, 2.8, 0.8 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25-7.45 (6H, m), 3.21 (1H, d, J = 2.6 Hz).

【0161】参考例20

t-ブチル 4-[2-[1-オキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート
【化103】



参考例19で得た8-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 111-112° Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.40 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.50-1.85 (7H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 3.18 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.00-4.20 (4H, m), 4.78 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.45 (6H, m).

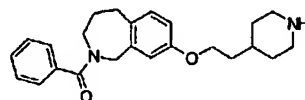
元素分析値 C₂₈H₃₈N₂O₄として

計算値: C, 72.77; H, 8.00; N, 5.85.

実験値: C, 72.71; H, 8.09; N, 5.84.

【0162】参考例21

2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ビペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン
【化104】



参考例20で得たt-ブチル 4-[2-[1-オキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表

50

103

題化合物をmp82-83° Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.85 (8H, m), 2.50-2.75 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.04 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.78 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.45 (6H, m).

元素分析値 C₂₄H₃₀N₂O₂として

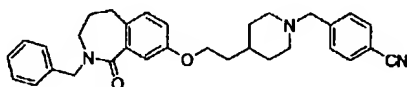
計算値: C, 76.16; H, 7.99; N, 7.40.

実験値: C, 76.11; H, 8.04; N, 7.40.

【0163】参考例22

8-[2-[1-[(4-シアノフェニル) メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化105】



参考例21で得た2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ビペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 134-136° Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.52 (2H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.78 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.0 Hz).

元素分析値 C₃₂H₃₆N₂O₂として

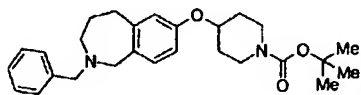
計算値: C, 77.86; H, 7.15; N, 8.51.

実験値: C, 77.64; H, 7.29; N, 8.46.

【0164】参考例23

t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]-1-ビペリジニルカルボキシレート

【化106】



7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物をmp 99-100° Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 1.60-2.00 (6H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.25-3.45 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.60-3.85 (2H,

(53)

特開2001-226269

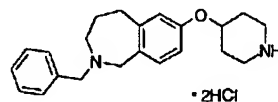
104

m), 3.80 (2H, s), 4.44 (1H, tt, J = 6.8, 3.4 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0165】参考例24

2-(フェニルメチル)-7-[(4-ビペリジニル)オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化107】



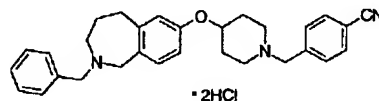
参考例23で得たt-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]-1-ビペリジニルカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.55-1.85 (7H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.75 (2H, ddd, J = 12.6, 9.4, 3.0 Hz), 2.80-2.95 (2H, m), 3.05-3.25 (4H, m), 3.51 (2H, s), 3.80 (2H, s), 4.34 (1H, tt, J = 8.4, 4.0 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0166】参考例25

2-(フェニルメチル)-7-[[1-[(4-シアノフェニル) メチル]-4-ビペリジニル]オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化108】



参考例24で得た2-(フェニルメチル)-7-[(4-ビペリジニル)オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.65-2.05 (7H, m), 2.31 (1H, ddd, J = 11.5, 8.4, 3.2 Hz), 2.65-2.75 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.79 (2H, s), 4.31 (1H, tt, J = 7.2, 3.6 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.2 Hz).

元素分析値 C₃₀H₃₂N₂O · 2HCl · H₂Oとして

105

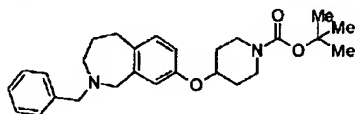
計算値: C, 66.41; H, 6.87; N, 7.75.

実験値: C, 66.28; H, 6.98; N, 7.53.

【0167】参考例26

t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化109】



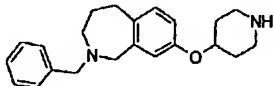
8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47 (9H, m), 1.50-2.00 (6H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.60-3.80 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.25-4.40 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0168】参考例27

2-(フェニルメチル)-8-[(4-ビペリジニル)オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化110】



参考例26で得たt-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 78-80°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.50-1.80 (5H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, ddd, $J = 12.6, 9.6, 3.0$ Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.05-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.25 (1H, tt, $J = 8.4, 4.0$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ として

計算値: C, 78.53; H, 8.39; N, 8.33.

実験値: C, 77.93; H, 8.20; N, 8.42.

【0169】参考例28

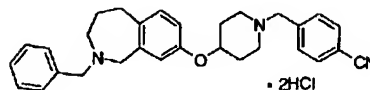
2-(フェニルメチル)-8-[[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ビペリジニル]オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン
2塩酸塩

(54)

特開2001-226269

106

【化111】



参考例27で得た2-(フェニルメチル)-8-[(4-ビペリジニル)オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60-2.10 (6H, m), 2.10-2.40 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.55 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.10-4.30 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

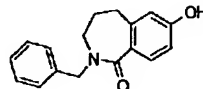
計算値: C, 65.33; H, 6.94; N, 7.62.

20

実験値: C, 65.39; H, 6.97; N, 7.39.

【0170】参考例29

7-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン
【化112】



7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例2の1)および参考例2の2)と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物をmp 168-170°Cの無色粉末として得た。

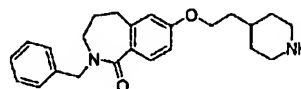
30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60-1.85 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.17 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.77 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.50 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0171】参考例30

2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ビペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化113】



参考例29で得た7-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例2の3)および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を油

50

107

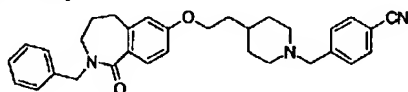
状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-2.00 (8H, m), 2.50-2.75 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.18 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.02 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.79 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0172】参考例31

7-[2-[1-[(4-シアノフェニル) メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化114】



参考例30で得た2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ビペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 111-113°C の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 3.19 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.52 (2H, s), 4.02 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.77 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.20-7.50 (7H, m), 7.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ として

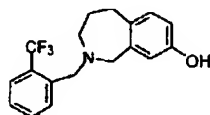
計算値: C, 77.86; H, 7.15; N, 8.81.

実験値: C, 77.72; H, 7.04; N, 8.54.

【0173】参考例32

8-ヒドロキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル] メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化115】



1) 8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて参考例5の1)と同様の操作を行うことにより、8-メトキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル] メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.70-1.85 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.6$ Hz), 3.74 (5H, s), 3.77 (2H, s), 6.69 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.68 (1H, dd,

(55)

特開2001-226269

108

$J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

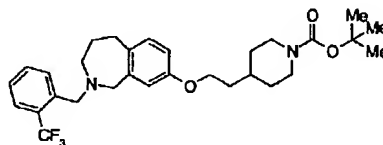
2) 上記1)で得た8-メトキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル] メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例5の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 205-207°C の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80-2.00 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 4.25-4.70 (4H, m), 6.58 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.69 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.80-7.95 (2H, m), 8.22 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.30-9.80 (1H, br.).

【0174】参考例33

t-ブチル 4-[2-[[2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル] メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化116】



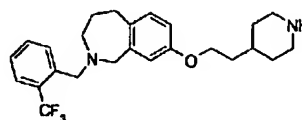
参考例32で得た、8-ヒドロキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル] メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粘稠な油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (7H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.73 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.48 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0175】参考例34

2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル] メチル]-8-[2-(4-ビペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化117】



参考例33で得たt-ブチル 4-[2-[[2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル] メチル]-2,

50

109

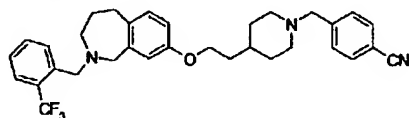
3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.80 (6H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

【0176】参考例35

8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化118】



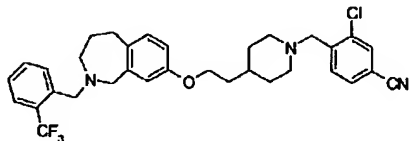
参考例34で得た2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-8-[2-(4-ビペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.40-7.65 (6H, m), 7.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

【0177】参考例36

8-[2-[1-[(2-クロロ-4-シアノフェニル)メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化119】



参考例34で得た2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-8-[2-(4-ビペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例4と同様の操作を行

(56)

特開2001-226269

110

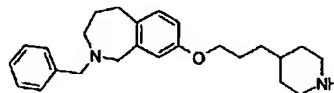
うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.95 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.70-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.45-7.65 (4H, m), 7.68 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

【0178】参考例37

2-(フェニルメチル)-8-[3-(4-ビペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化120】



1) 8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2と同様の操作を行うことにより、 t -ブチル 4-[3-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ビペリジンカルボキシレート

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.45 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.85 (7H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.88 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m).

2) 上記1)で得た t -ブチル 4-[3-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.50 (4H, m), 1.65-1.85 (6H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.60 (2H, dt, $J = 12.0, 2.2$ Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.05-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.88 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m).

【0179】参考例38

8-[3-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ビペリジニル]プロポキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

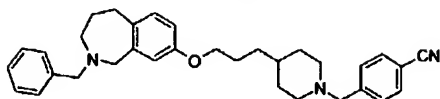
【化121】

50

(57)

特開2001-226269

111



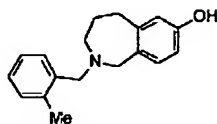
参考例37で得た2-(フェニルメチル)-8-[3-(4-ヒペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.80 (11H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.10 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.51 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.51 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.55 (5H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz).

【0180】参考例39

7-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化122】



1) α-ブromo-o-キシレン (3.97ml, 29.6mmol) を、7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.00g, 28.2mmol)、炭酸カリウム (4.0g) とヨウ化カリウム (触媒量) のエタノール (150ml) 懸濁液に室温で滴下した。混合物を3時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル = 4:1) により精製して、7-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (6.71g) を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60-1.90 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.07 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.46 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.35 (4H, m).

2) 上記1) で得た7-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (6.71g, 23.8mmol) と48% 臭化水素酸溶液 (80ml) の混合物を140°C で2時間攪拌

112

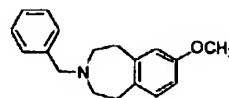
した。室温まで冷却後、氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて弱アルカリ性 (pH約10) とし、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去すると、表題化合物 (5.69g) がmp 148-149°Cの無色結晶として得られた。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.70-1.85 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.83 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (4H, m).

【0181】参考例40

7-メトキシ-2-[(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化123】



20 1) 8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (9.0g, 47.5mmol) のエタノール溶液 (200ml) を、5% Pd/C を触媒として、室温で接触水素添加反応を行い、8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (8.3g) を、mp 162-163°Cの無色針状晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.06 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.49-3.60 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.0 (1H, br, NH), 6.69 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 2.6, 8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz).

2) 上記1) で得た8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (3.5g, 18.5mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (300ml) に、水素化リチウムアルミニウム (1.4g, 36.8mmol) を室温で少量ずつ加えた。混合物を4時間加熱還流した後、放冷し、攪拌下に水 (2.8ml)、次いで10%水酸化ナトリウム水溶液 (2.24ml) を滴下した。室温で14時間攪拌後、生成した沈殿をろ過して除去し、溶媒を減圧下に留去して、7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (3.0g) の粗生成物を粘稠な油状物として得た。

3) 上記2) で得た7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (1.0g) を用いて、参考例1の1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.05g) を油状物として得た。

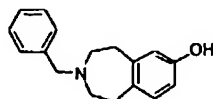
¹H NMR (CDCl₃) δ 2.55-2.68 (4H, m), 2.81-2.91 (4H, m), 3.64 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.58

113

- 6.68 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18 - 7.40 (5H, m).

【0182】参考例41

7-ヒドロキシ-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン
【化124】



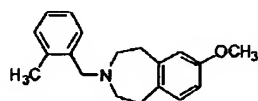
参考例40で得た7-メトキシ-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.7g) を用いて、参考例2の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.6g) をmp 134-137°Cの無色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.53 - 2.70 (4H, m), 2.75 - 2.92 (4H, m), ca. 3.2 (1H, br, OH), 3.65 (2H, s), 6.49 - 6.60 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 - 7.40 (5H, m).

【0183】参考例42

7-メトキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化125】



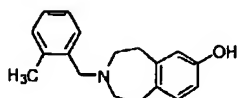
参考例40で得た7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (1.5g) を用いて、参考例2の1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.8g) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 2.55 - 2.68 (4H, m), 2.77 - 2.89 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.58 - 6.67 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10 - 7.37 (4H, m).

【0184】参考例43

7-ヒドロキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化126】



参考例42で得た7-メトキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.85g) を用いて、参考例2の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.7g) を油状物として得た。

(58)

特開2001-226269

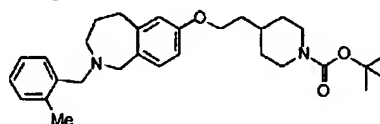
114

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 2.53 - 2.68 (4H, m), 2.72 - 2.87 (4H, m), 3.54 (2H, s), ca. 3.7 (1H, br, OH), 6.48 - 6.58 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05 - 7.37 (4H, m).

【0185】参考例44

t-ブチル 4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

10 【化127】



参考例39で得た7-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.00g, 18.7mmol) と t-ブチル 4-(2-ヨードエチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (6.34g, 18.7mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (80ml) 溶液に、炭酸カリウム (10.0g) を加え、80°Cで12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19:1) により精製して、表題化合物 (7.46g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00 - 1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60 - 1.80 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.60 - 2.80 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.98 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.00 - 4.20 (2H, m), 6.59 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.05 - 7.30 (4H, m).

【0186】参考例45

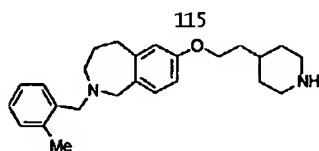
2-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化128】

50

(59)

特開2001-226269



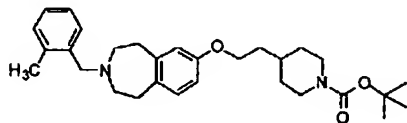
参考例44で得た ϵ -ブチル 4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート (7.46g, 15.6mmol) の酢酸エチル溶液 (30ml) に4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (100ml) を室温にて加え、2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (5.20g) を無色油状物として得た。この粗生成物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.30 (2H, m), 1.60-1.80 (8H, m), 2.27 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.87 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.05 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.97 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.58 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.05-7.30 (4H, m).

【0187】参考例46

ϵ -ブチル 4-[2-[[3-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化129】



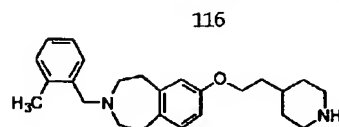
参考例43で得た7-ヒドロキシ-3-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.23g) を用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.29g) を粘稠な油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.02-1.27 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.55-1.79 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.56-2.89 (10H, m), 3.54 (2H, s), 3.92-4.17 (4H, m), 6.57-6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.05-7.37 (4H, m).

【0188】参考例47

3-[(2-メチルフェニル) メチル]-7-[2-(4-ビペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化130】



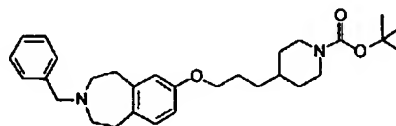
参考例46で得た ϵ -ブチル 4-[2-[[3-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート (0.23g) を用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.185g) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.10-1.33 (2H, m), 1.60-1.83 (3H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.50-2.77 (7H, m), 2.78-2.90 (4H, m), 3.02-3.17 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.97 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.57-6.69 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11-7.22 (3H, m), 7.25-7.37 (1H, m).

【0189】参考例48

ϵ -ブチル 4-[3-[[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] プロピル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化131】



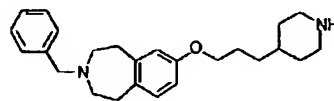
参考例41で得た7-ヒドロキシ-3-フェニルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.11g) を用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.17g) を粘稠な油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.97-1.23 (2H, m), 1.30-1.48 (12H, m), 1.58-1.86 (4H, m), 2.54-2.77 (6H, m), 2.80-2.92 (4H, m), 3.63 (2H, s), 3.91 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.98-4.16 (2H, m), 6.57-6.66 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.21-7.38 (5H, m).

【0190】参考例49

3-(フェニルメチル)-7-[3-(4-ビペリジニル) プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化132】



参考例48で得た ϵ -ブチル 4-[3-[[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-

117

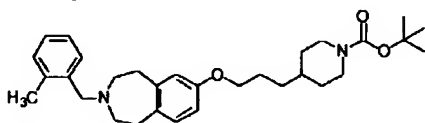
1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] プロピル] -1-ビペリジンカルボキシレート (0.15 g) を用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.11 g) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.49 (5H, m), 1.63 - 1.99 (5H, m), 2.49 - 2.69 (6H, m), 2.78 - 2.93 (4H, m), 3.01 - 3.19 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.90 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.56 - 6.68 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.20 - 7.40 (5H, m).

【0191】参考例50

t-ブチル 4-[3-[[3-[(2-メチルフェニル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] プロピル] -1-ビペリジンカルボキシレート

【化133】



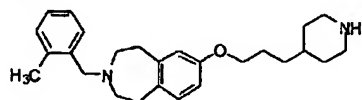
参考例43で得た7-ヒドロキシ-3-[(2-メチルフェニル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.11 g) を用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.15 g) を粘稠な油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.99 - 1.22 (2H, m), 1.29 - 1.50 (12H, m), 1.53 - 1.87 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.54 - 2.90 (10H, m), 3.53 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.00 - 4.17 (2H, m), 6.57 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 - 7.22 (3H, m), 7.24 - 7.36 (1H, m).

【0192】参考例51

3-[(2-メチルフェニル) メチル] -7-[3-(4-ビペリジニル) プロポキシ] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化134】



参考例50で得たt-ブチル 4-[3-[[3-[(2-メチルフェニル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] プロピル] -1-ビペリジンカルボキシレート (0.14 g) を用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.105 g) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00 - 1.46 (5H, m), 1.58 - 2.03 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.42 - 2.89 (10H, m), 3.02 - 3.18 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.56 - 6.68 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.20 - 7.40 (5H, m).

(60)

特開2001-226269

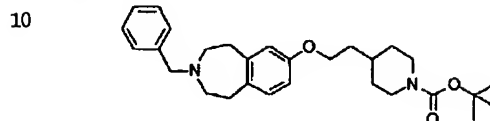
118

J = 6.4 Hz), 6.56 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.02 - 7.21 (3H, m), 7.24 - 7.37 (1H, m).

【0193】参考例52

t-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル] -1-ビペリジンカルボキシレート

【化135】



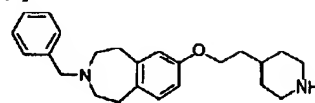
参考例41で得た7-ヒドロキシ-3-フェニルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.25 g) を用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.36 g) を粘稠な油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.28 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50 - 1.79 (5H, m), 2.55 - 2.92 (10H, m), 3.64 (2H, s), 3.91 - 4.16 (4H, m), 6.56 - 6.67 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 - 7.38 (5H, m).

【0194】参考例53

3-(フェニルメチル) -7-[2-(4-ビペリジニル) エトキシ] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化136】



参考例52で得たt-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル] -1-ビペリジンカルボキシレート (0.34 g) を用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.265 g) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40 - 2.08 (8H, m), 2.68 - 3.00 (10H, m), 3.30 - 3.46 (2H, m), 3.81 (2H, s), 3.95 (2H, t, J = 5.7 Hz), 6.55 - 6.65 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 - 7.38 (5H, m).

【0195】参考例54

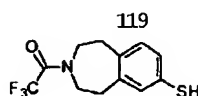
2, 2, 2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル] -1-エタノン

【化137】

50

(61)

特開2001-226269



3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホニルクロリド (10.0g, 29.3mmol) の酢酸 (80ml) 溶液に亜鉛末 (10g, 153mmol) を加え、10分間加熱還流した。固形物を濾過にて除去し、濾液を減圧下濃縮した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 (6.35g) を mp 81-85°C の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.85-3.00 (4H, m), 3.42 (1H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 6.95-7.15 (3H, m).

元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NOS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

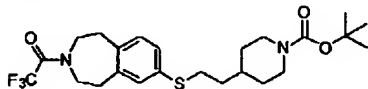
計算値: C, 49.14; H, 4.81; N, 4.78.

実験値: C, 49.22; H, 4.06; N, 4.85.

【0196】参考例55

テブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレート

【化138】



参考例54で得た2,2,2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)-1-エタノン (2.41g, 8.75mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液に、テブチル 4-(2-ヨードエチル)-1-ピペリジincarボキシレート (2.97g, 8.76mmol) および無水炭酸カリウム (1g) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1) により精製して、表題化合物 (3.49g) を mp 100-102°C の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.75 (5H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.85-3.00 (6H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.00-7.20 (3H, m).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として

120

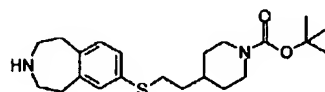
計算値: C, 59.24; H, 6.84; N, 5.76.

実験値: C, 59.21; H, 6.79; N, 5.75.

【0197】参考例56

テブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルファニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレート

【化139】



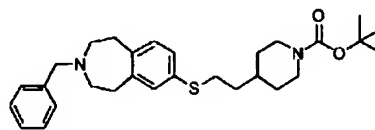
参考例55で得たテブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレート (1.70g, 3.49mmol) のメタノール溶液 (20ml) に、水 (10ml) および飽和炭酸カリウム水溶液 (10ml) を加え、室温で2時間攪拌した。メタノールを減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (1.50g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.75 (5H, m), 2.00-2.20 (1H, br), 2.55-2.80 (2H, m), 2.80-3.00 (10H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 7.0-7.10 (3H, m).

【0198】参考例57

テブチル 4-[2-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレート

【化140】



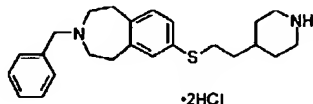
臭化ベンジル (0.503ml, 4.23mmol) を、参考例56で得たテブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルファニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレート (1.50g, 3.84mmol) と炭酸カリウム (2.5g) のエタノール (50ml) 懸濁液に室温で滴下した。混合物を室温で10時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=3:1) により精製して、表題化合物 (1.52g) を無色油状物として得た。

121

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00–1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50–1.80 (5H, m), 2.50–2.80 (6H, m), 2.80–3.00 (6H, m), 3.63 (2H, s), 3.95–4.15 (2H, m), 6.95–7.10 (3H, m), 7.20–7.40 (5H, m).

【0199】参考例58

3-(フェニルメチル)-7-[2-(4-ビペリジン)エチル]スルファニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩
【化141】



参考例57で得たt-ブチル 4-[2-[3-フェニルメチル-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)]スルファニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート (1.52g, 3.16mmol) のエタノール溶液 (30ml) に4規定塩化水素(酢酸エチル溶液、30ml)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を炭酸カリウム水でアルカリ性にし、ついで水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物のフリー塩基体 (1.21g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95–1.20 (2H, m), 1.40–1.75 (5H, m), 1.80–1.90 (1H, br), 2.45–2.70 (6H, m), 2.80–3.10 (8H, m), 3.62 (2H, s), 6.95–7.10 (3H, m), 7.20–7.40 (5H, m).

上記フリー塩基体 (240mg) のエタノール溶液を2当量の塩化水素(エタノール溶液)で処理し、表題化合物 (240mg) をmp 246°C (dec.) の無色結晶として得た。元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

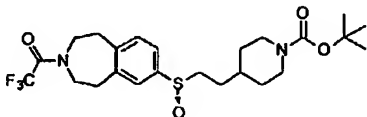
計算値: C, 62.32; H, 7.63; N, 6.06.

実験値: C, 62.83; H, 7.65; N, 6.44.

【0200】参考例59

t-ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化142】



m-クロロ過安息香酸 (683mg, 3.95mmol) を、参考例55で得たt-ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチ

(62)

特開2001-226269

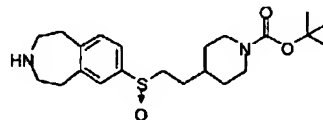
122

ル]-1-ビペリジンカルボキシレート (1.70g, 3.49mmol) のクロロホルム (30ml) 溶液に室温で少量ずつ加えた。混合物を室温で30分間攪拌した後、水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:4)により精製して、表題化合物 (1.71g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00–1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50–1.80 (5H, m), 2.55–2.90 (4H, m), 3.00–3.15 (4H, m), 3.65–3.90 (4H, m), 4.00–4.15 (2H, m), 7.25–7.45 (3H, m).

【0201】参考例60

t-ブチル 4-[2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート
【化143】



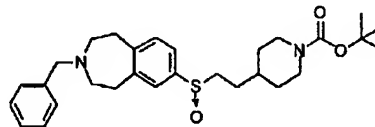
参考例59で得たt-ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート (1.70g, 3.38mmol) を用いて、参考例56と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.50g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00–1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50–1.80 (5H, m), 2.00–2.10 (1H, br), 2.55–3.10 (12H, m), 4.00–4.15 (2H, m), 7.20–7.40 (3H, m).

【0202】参考例61

t-ブチル 4-[2-[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化144】



参考例60で得たt-ブチル 4-[2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート (1.50g, 3.69mmol)、および臭化ベンジル (0.483ml, 4.06mmol) を用いて、参考例22と同様

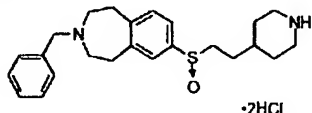
123

の操作を行うことにより、表題化合物 (1.39g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95–1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50–1.80 (5H, m), 2.50–2.85 (8H, m), 2.90–3.05 (4H, m), 3.63 (2H, s), 3.95–4.15 (2H, m), 7.15–7.40 (8H, m).

【0203】参考例62

3-(フェニルメチル)-7-[2-(4-ビペリジン)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩
【化145】



参考例61で得たt-ブチル 4-[2-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート (1.39g, 2.77mmol) を用いて、参考例58と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体 (1.03g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00–1.20 (2H, m), 1.40–1.75 (5H, m), 1.80–2.00 (1H, br), 2.45–2.70 (6H, m), 2.75–3.20 (8H, m), 3.63 (2H, s), 6.95–7.10 (3H, m), 7.15–7.40 (5H, m).

上記フリー塩基体 (200mg) のエタノール溶液を2当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (224mg) を無色非晶状粉末として得た。

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

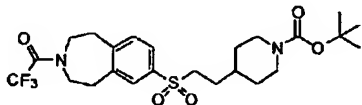
計算値: C, 59.13; H, 7.44; N, 5.75.

実験値: C, 59.05; H, 7.46; N, 5.34.

【0204】参考例63

t-ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化146】



m-クロロ過安息香酸 (1.24g, 7.18mmol) を、参考例55で得たt-ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート (1.40g, 2.88mmol) のクロロホルム (10ml) 溶液に室温で少量ずつ加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液をチオ硫酸

(63)

特開2001-226269

124

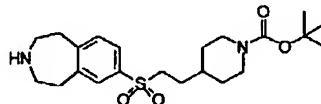
ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1) により精製して、表題化合物 (1.49g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00–1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50–1.80 (5H, m), 2.50–2.75 (2H, m), 3.05–3.20 (6H, m), 3.70–3.85 (4H, m), 4.00–4.15 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J = 8.2, 5.6 \text{ Hz}$), 7.65–7.75 (2H, m).

【0205】参考例64

t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルホニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化147】



参考例63で得たt-ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート (1.53g, 2.95mmol) を用いて、参考例56と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.25g) をmp 102–103°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95–1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50–1.75 (5H, m), 1.80–1.90 (1H, br), 2.55–2.75 (2H, m), 2.85–3.15 (10H, m), 4.00–4.15 (2H, m), 7.25–7.30 (1H, m), 7.60–7.65 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$ として

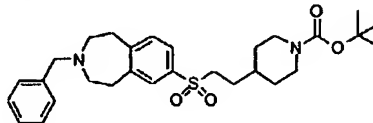
計算値: C, 62.53; H, 8.11; N, 6.63.

実験値: C, 62.63; H, 8.18; N, 6.45.

【0206】参考例65

t-ブチル 4-[2-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化148】



参考例64で得たt-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7

50

(64)

125

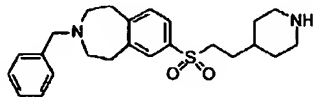
－イル)スルホニル]エチル]－1－ビペリジンカルボキシレート (1.43g, 3.38mmol) および臭化ベンジル (0.443ml, 3.72mmol) を用いて、参考例57と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.35g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95–1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50–1.80 (5H, m), 2.55–2.75 (6H, m), 2.95–3.15 (6H, m), 3.64 (2H, s), 3.95–4.15 (2H, m), 7.20–7.40 (6H, m), 7.55–7.70 (2H, m).

【0207】参考例66

3－(フェニルメチル)－7－[[2－(4－ビペリジニル)エチル]スルホニル]－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－3－ベンズアゼピン

【化149】



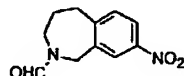
参考例65で得たt-ブチル 4－[[2－[[3－(フェニルメチル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－3－ベンズアゼピン－7－イル]スルホニル]エチル]－1－ビペリジンカルボキシレート (1.35g, 2.63mmol) を用いて、参考例58と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.08g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95–1.20 (2H, m), 1.35–2.00 (6H, m), 2.40–2.75 (6H, m), 2.90–3.20 (8H, m), 3.64 (2H, s), 7.20–7.40 (6H, m), 7.55–7.70 (2H, m).

【0208】参考例67

8－ニトロ－1, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2H－2－ベンズアゼピン－2－カルボアルデヒド

【化150】



1, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2H－2－ベンズアゼピン－2－カルボアルデヒド (10.0g, 57.1mmol) の濃硫酸 (100ml) 溶液に、硝酸カリウム (6.4g, 63.3mmol) を0℃にて少量ずつ加え、3時間攪拌した。反応混合物を氷－炭酸水素ナトリウムに加え、水層をアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物の粗生成物 (7.36g) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80–1.95 (2H, m), 3.11 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.71 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 4.62 (2H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.00–8.10 (2H, m), 8.23 (1H, s).

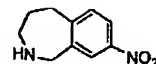
【0209】参考例68

8－ニトロ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－2－ベンズアゼピン

特開2001-226269

126

【化151】



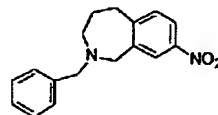
参考例67で得た8－ニトロ－1, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2H－2－ベンズアゼピン－2－カルボアルデヒド (3.00g, 13.6mmol) のメタノール (30ml) 溶液に濃塩酸 (70ml) を加え、2時間加熱還流した。メタノールを減圧下留去した後、残査を炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去すると、表題化合物の粗生成物 (2.22g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.50–1.90 (3H, m), 3.04 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.24 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 4.02 (2H, s), 7.30 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.95–8.05 (2H, m).

【0210】参考例69

8－ニトロ－2－(フェニルメチル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－2－ベンズアゼピン

【化152】



参考例68で得た、8－ニトロ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－2－ベンズアゼピンの粗生成物

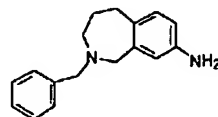
(2.22g, 11.5mmol) および臭化ベンジル (1.51ml, 13.9mmol) を用いて、参考例57と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (520mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.70–1.90 (2H, m), 3.02 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.13 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.55 (2H, s), 3.92 (2H, s), 7.20–7.40 (6H, m), 7.79 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz).

【0211】参考例70

8－アミノ－2－(フェニルメチル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－2－ベンズアゼピン

【化153】



参考例69で得た8－ニトロ－2－(フェニルメチル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－2－ベンズアゼピン (200mg, 0.79mmol) の酢酸 (10ml) 溶液に亜鉛

(65)

特開2001-226269

127

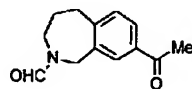
末 (3g, 47mmol) を加え、30分間加熱還流した。固形物を濾過にて除去し、濾液を減圧下濃縮した後、残渣を炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）により精製して、表題化合物 (138mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60–1.80 (2H, m), 2.80 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.20–3.60 (2H, br), 3.53 (2H, s), 3.78 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.47 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20–7.40 (5H, m).

【0212】参考例71

8-アセチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド

【化154】



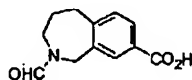
1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (5.00g, 28.5mmol) および塩化アセチル (2.23ml, 31.4mmol) のジクロロエタン (25ml) 溶液に、塩化アルミニウム (13.3g, 99.7mmol) を室温で少量ずつ加え、12時間攪拌した。反応混合物を氷に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）により精製して、表題化合物 (3.04g) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80–1.95 (2H, m), 2.59 (3H, s), 3.00–3.10 (2H, m), 3.68 (2H, t-like, $J = 5.6$ Hz), 4.61 (2H, s), 7.20–7.30 (1H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.03 (1H, s).

【0213】参考例72

2-ホルミル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸

【化155】



参考例71で得た8-アセチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (5.00g, 28.5mmol) の1, 4-ジオキサン (50ml) 溶液に水酸化ナトリウム水溶液 (4.8g / 70ml) を加えた。次に、臭素 (2.14ml, 41.6mmol) を-15℃で滴下し、0℃で30分間攪拌した。アセトン (5ml) を加え10分間攪拌した後、減圧下濃縮し、酢酸エチルで洗浄した。水層を5規定塩酸にて酸性とし、析出した固体

128

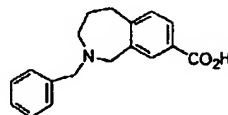
を濾過し、次いで水、エチルエーテルで順次洗浄後、風乾することにより、表題化合物 (1.95g) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80–1.95 (2H, m), 3.00–3.10 (2H, m), 3.69 (2H×3/5, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.85 (2H×2/5, t-like, $J = 5.4$ Hz), 4.53 (2H×2/5, s), 4.63 (2H×3/5, s), 7.20–7.30 (1H, m), 7.85–8.20 (3H, m).

【0214】参考例73

2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸

【化156】



1) 参考例72で得た2-ホルミル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 (1.90g, 8.67mmol) に濃塩酸 (100ml) を加え、80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮することにより、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸塩酸塩 (1.81g) を無色固体として得た。

2) 上記1) で得た、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸塩酸塩 (1.50g, 6.59mmol) および臭化ベンジル (0.823ml, 6.92mmol) を用いて、参考例57と同様の操作を行うことにより、2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸ベンジルエステル (1.24g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80–1.95 (2H, m), 2.85–3.00 (2H, m), 3.15 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.93 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.20–7.90 (13H, m).

3) 上記2) で得た2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸ベンジルエステル (1.23g, 3.31mmol) のエタノール (50ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (50ml) を加え、1時間加熱還流した。エタノールを減圧下濃縮した後、残渣を2規定塩酸を用いてpH 約5とし、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物 (804mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80–2.10 (2H, m), 2.80–3.10 (2H, m), 3.30–3.60 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.10–8.10 (8H, m).

【0215】参考例74

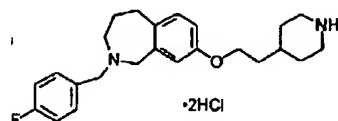
2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[2-(4-ビベリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テ

(66)

特開 2001-226269

129

トラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩
【化157】



参考例2の2)で得た2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2の3)および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.90 (6H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.85 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.70-3.85 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

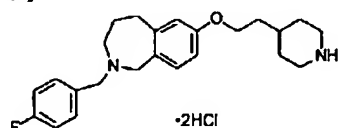
元素分析値 C₂₁H₂₁FN₂O · 2HCl · 0.5H₂Oとして

計算値: C, 62.07; H, 7.38; N, 6.03.

実験値: C, 61.99; H, 7.70; N, 5.78.

【0216】参考例75

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-7-[2-(4-ビペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩
【化158】



4-フルオロベンジルブロミドと7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.90 (6H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.65-3.80 (4H, m), 3.99 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.80-7.05 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m).

元素分析値 C₂₄H₂₅FN₂O · 2HCl · 1.5H₂Oとして

計算値: C, 59.75; H, 7.52; N, 5.81.

実験値: C, 59.82; H, 7.57;

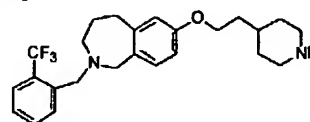
N, 5.32.

【0217】参考例76

2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-7-[2-(4-ビペリジニル)エトキシ]-2,

130

3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン
【化159】



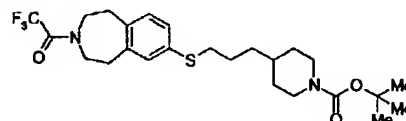
2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドと7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.65-1.85 (6H, m), 2.50-3.20 (10H, m), 3.72 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.99 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz).

【0218】参考例77

ト-ブチル 4-[3-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]プロピル]-1-ビペリジニカルボキシレート

【化160】



30

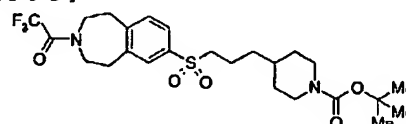
参考例54で得た2,2,2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)-1-エタノンを用いて、参考例55と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 104-105°Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.75 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.55-2.75 (2H, m), 2.85-3.00 (6H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, s).

【0219】参考例78

ト-ブチル 4-[3-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]プロピル]-1-ビペリジニカルボキシレート

【化161】



50

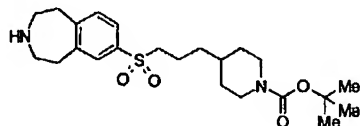
131

参考例 77 で得た t -ブチル 4-[3-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルファニル] プロピル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 63 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.85 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.55-2.75 (2H, m), 3.00-3.20 (6H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.65-7.80 (2H, m).

【0220】参考例 79

t -ブチル 4-[3-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルホニル] プロピル]-1-ビペリジンカルボキシレート
【化162】



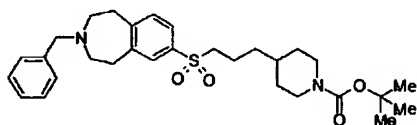
参考例 78 で得た t -ブチル 4-[3-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 56 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.85 (9H, m), 1.44 (9H, s), 2.10-2.30 (1H, br), 2.50-2.75 (2H, m), 2.90-3.10 (10H, m), 3.95-4.20 (2H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0221】参考例 80

t -ブチル 4-[3-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化163】



参考例 79 で得た t -ブチル 4-[3-[[2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.85 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.50-2.75 (6H, m), 2.95-3.10 (6H, m), 3.64 (2H, s), 3.95 50

(67)

特開2001-226269

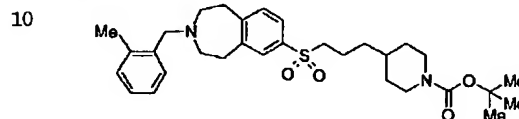
132

-4.15 (2H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0222】参考例 81

t -ブチル 4-[3-[[3-(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化164】



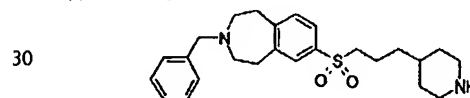
参考例 79 で得た t -ブチル 4-[3-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルホニル] プロピル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-2.00 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.50-2.75 (6H, m), 2.90-3.10 (6H, m), 3.54 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.10-7.35 (5H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0223】参考例 82

3-(フェニルメチル)-7-[[3-(4-ビペリジニル) プロピル] スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化165】



参考例 80 で得た t -ブチル 4-[3-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 58 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.40 (5H, m), 1.50-1.95 (4H, m), 2.10-2.70 (1H, br), 2.53 (2H, dt, $J = 12.2$, 2.6 Hz), 2.55-2.70 (4H, m), 2.90-3.10 (8H, m), 3.64 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

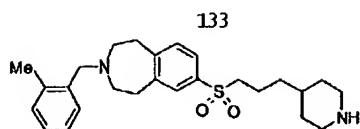
【0224】参考例 83

3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[[3-(4-ビペリジニル) プロピル] スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化166】

(68)

特開2001-226269



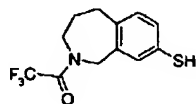
参考例 81 で得た t-ブチル 4-[3-[[3-(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]ピロピル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 58 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.40 (5H, m), 1.50-1.90 (4H, m), 1.90-2.05 (1H, br), 2.39 (3H, s), 2.45-2.75 (6H, m), 2.90-3.10 (8H, m), 3.54 (2H, s), 7.15-7.35 (5H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0225】参考例 84

2,2,2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-1-エタノン

【化167】



2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-スルホニルクロリドを用いて、参考例 54 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 94-95°C の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80-2.00 (2H, m), 2.41 (1H, s), 2.95-3.10 (2H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.61 and 4.68 (2H, s and s), 7.15-7.45 (3H, m).

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NOS}$ として

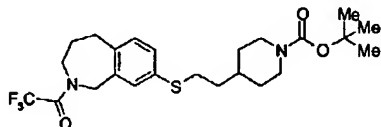
計算値: C, 52.35; H, 4.39; N, 5.09.

実験値: C, 53.10; H, 4.47; N, 4.50.

【0226】参考例 85

t-ブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルファニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化168】



参考例 84 で得た 2,2,2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-1-エタノンを用いて、参考例 55 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

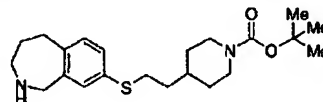
134

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.25 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.45-1.75 (9H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.85-3.10 (2H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 7.00-7.25 (3H, m).

【0227】参考例 86

t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)スルファニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化169】



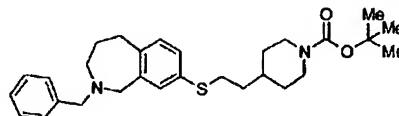
参考例 85 で得た t-ブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルファニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 56 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.30 (2H, m), 1.40-1.80 (19H, m), 2.30-2.45 (1H, br), 2.55-2.80 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.19 (1H, t, $J = 5.2\text{Hz}$), 3.67 (1H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 3.90 (1H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 7.00-7.30 (3H, m).

【0228】参考例 87

t-ブチル 4-[2-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルファニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化170】



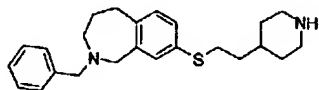
参考例 86 で得た t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)スルファニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.95 (7H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.11 (2H, t-like, $J = 5.2\text{Hz}$), 3.52 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 6.85-6.90 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

135

【0229】参考例88

2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ビペリジニル)エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン
【化171】



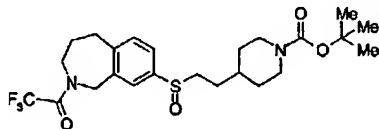
参考例87で得た t-ブチル 4-[2-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルファニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例58と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.25 (2H, m), 1.40-1.80 (8H, m), 2.45-2.70 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 2.95-3.20 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

【0230】参考例89

t-ブチル 4-[2-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化172】



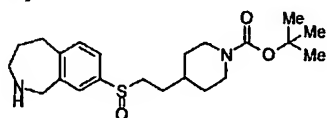
参考例85で得た t-ブチル 4-[2-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルファニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例59と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.20 (2H, m), 1.30-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 2.55-2.90 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 4.55-4.80 (2H, m), 7.30-7.60 (3H, m).

【0231】参考例90

t-ブチル 4-[2-[2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化173】



参考例89で得た t-ブチル 4-[2-[2-(ト

(69)

特開2001-226269

136

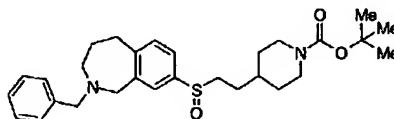
リフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例56と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.90 (8H, m), 2.55-2.85 (4H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.23 (2H, t-like, $J = 4.6\text{Hz}$), 3.95-4.20 (4H, m), 7.25-7.40 (3H, m).

【0232】参考例91

t-ブチル 4-[2-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化174】



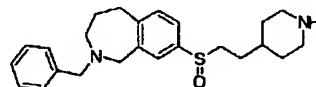
参考例90で得た t-ブチル 4-[2-[2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例57と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-2.10 (7H, m), 2.55-2.85 (4H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.12 (2H, t-like, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 3.95-4.20 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.20-7.35 (6H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 7.6, 1.8\text{Hz}$).

【0233】参考例92

2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ビペリジニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化175】



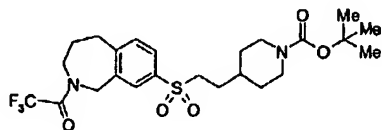
参考例91で得た t-ブチル 4-[2-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例58と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45-2.10 (8H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.85-7.15 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

【0234】参考例93

137

トブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルホニル] エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート
【化176】



参考例85で得た トブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルホニル] エチル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例63と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 129-131°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.30-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 2.50-2.75 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 4.67 and 4.76 (2H, s and s), 7.38 (1H, d, $J = 7.38\text{Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$).

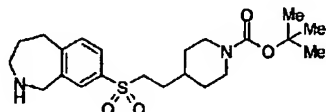
元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ として

計算値: C, 55.58; H, 6.41; N, 5.40.

実験値: C, 55.52; H, 6.31; N, 5.48.

【0235】参考例94

トブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル) スルホニル] エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート
【化177】



参考例93で得た トブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルホニル] エチル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例56と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.25 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.95 (8H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 2.90-3.15 (4H, m), 3.24 (2H, t-like, $J = 5.2\text{Hz}$), 3.95-4.15 (2H, m), 4.00 (2H, s), 7.34 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.60-7.75 (2H, m).

【0236】参考例95

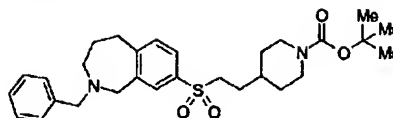
トブチル 4-[2-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルホニル] エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

(70)

特開2001-226269

138

【化178】

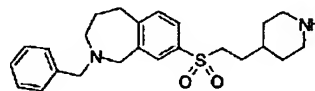


参考例94で得た トブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル) スルホニル] エチル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例57と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.90 (7H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.13 (2H, t-like, $J = 5.2\text{Hz}$), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 3.95-4.20 (2H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.43 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J = 7.7, 1.8\text{Hz}$).

【0237】参考例96

2-(フェニルメチル)-8-[[2-(4-ビペリジニル) エチル] スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン
【化179】

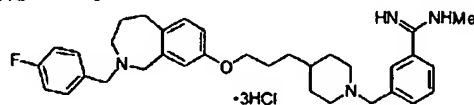


参考例95で得た トブチル 4-[2-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルホニル] エチル]-1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例58と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 83-85°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.90 (12H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.90-3.20 (6H, m), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m).

【0238】参考例97

N-メチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル) メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] プロピル]-1-ビペリジニル] メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 塩酸塩
【化180】



1) 参考例4で得た8-[3-[1-[(3-シアノフェニル) メチル]-4-ビペリジニル] プロボキシ]-2-[(4-フルオロフェニル) メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ

50

139

1H-2-ベンズアゼピン (1.8g)と9.8規定塩酸(エタノール溶液、80ml)の混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、エチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ビペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート (2.18g)を無色油状物として得た。

2) 上記1)で得たエチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ビペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート (500mg)と40% メチルアミン (メタノール溶液、10ml)のメタノール溶液 (10ml)を、ステンレス耐圧管内で、120 °Cで30分間加熱した。溶媒を減圧下に留去し、残渣を酢酸エチル-1N 水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を塩基性の活性アルミナを用いたカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール- NH₄OH = 1:1:0.03) により精製し、表題化合物のフリー塩基体を得た。本フリー塩基体のエタノール溶液を3当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (512mg)を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.15-1.45 (5H, m), 1.55-2.05 (9H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 2.98 (3H, s), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.60-6.20 (1H, br), 6.47 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20-7.50 (5H, m), 7.53 (1H, s).

元素分析値 C₃₁H₄₃FN₄O · 3HCl · 2H₂Oとして

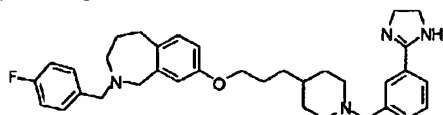
計算値: C, 59.34; H, 7.32; N, 8.14.

実験値: C, 59.27; H, 7.74; N, 8.41.

【0239】参考例98

8-[3-[1-[[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ビペリジニル]プロピル]-2-[[4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化181】



参考例97の1)で得たエチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ビペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボ

(71)

特開2001-226269

140

キシイミデートとエチレンジアミンを用いて、参考例97の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 119-121°Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15-1.45 (5H, m), 1.55-2.05 (9H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4H, s), 3.50 (2H, s), 3.70-3.95 (6H, m), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20-7.45 (4H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.74 (1H, s).

10 元素分析値 C₃₁H₄₃FN₄Oとして

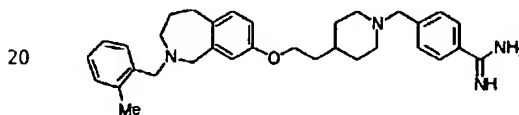
計算値: C, 75.78; H, 7.81; N, 10.10.

実験値: C, 75.33; H, 7.59; N, 10.05.

【0240】参考例99

4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ビペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド

【化182】



参考例9で得たエチル 4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ビペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデートとアンモニア (エタノール溶液) を用いて、参考例97の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 107-108°Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.60-4.40 (3H, br), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz).

元素分析値 C₃₃H₄₂N₄O · 0.5H₂Oとして

計算値: C, 76.26; H, 8.34; N, 10.78.

実験値: C, 76.39; H, 8.13; N, 10.80.

【0241】参考例100

8-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]

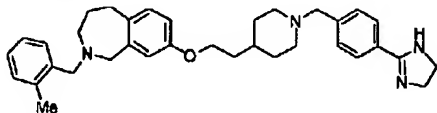
50

(72)

特開2001-226269

141

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン
【化183】



参考例9で得たエチル 4-[[4-[[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ビペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデートとエチレンジアミンを用いて、参考例97の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp150-151°Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.80-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.78 (4H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz).

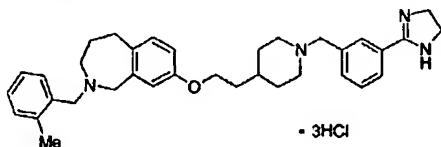
元素分析値 C₂₃H₂₄N₂Oとして

計算値: C, 78.32; H, 8.26; N, 10.44.

実験値: C, 78.30; H, 8.12; N, 10.45.

【0242】参考例101

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3塩酸塩
【化184】



参考例10で得た2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[3-(4-シアノフェニル)メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.80-2.90 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (4H, s), 3.60-4.00 (1H, br), 3.76 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz).

142

z), 7.10-7.45 (6H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.73 (1H, s).

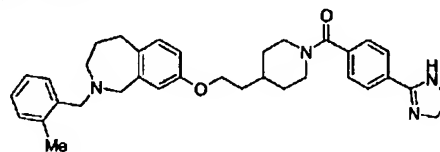
元素分析値 C₃₃H₃₄N₄O · 3HCl · 1.5H₂Oとして

計算値: C, 62.45; H, 7.49; N, 8.32.

実験値: C, 62.25; H, 7.65; N, 7.76.

【0243】参考例102

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)ベンゾイル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン
【化185】



参考例11で得た2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[4-(4-シアノベンゾイル)-4-ビペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 塩酸塩を用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 145-146°Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.50 (2H, m), 1.60-2.00 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.70-3.20 (2H, br), 2.80-2.95 (2H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (2H, s), 3.60-4.00 (5H, br), 3.81 (2H, s), 3.96 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.60-4.80 (1H, br), 6.53 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.0 Hz).

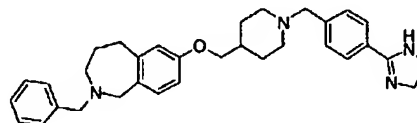
元素分析値 C₃₃H₃₄N₄O₂として

計算値: C, 76.33; H, 7.69; N, 10.17.

実験値: C, 75.97; H, 7.25; N, 10.03.

【0244】参考例103

2-(フェニルメチル)-7-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ビペリジニル]メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン
【化186】



参考例13で得た2-(フェニルメチル)-7-[1-[4-(4-シアノフェニル)メチル]-4-ビペリジニル]メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例97と同

143

様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 152-154 °Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30-1.95 (8H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.11 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.53 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.81 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.83 (6H, s), 6.60 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.0 Hz).

元素分析値 C₃₃H₄₀N₄Oとして

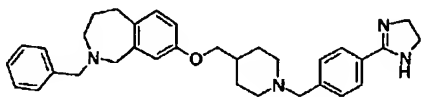
計算値: C, 77.92; H, 7.93; N, 11.01.

実験値: C, 77.42; H, 7.93; N, 10.93.

【0245】参考例104

2-(フェニルメチル)-8-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化187】



参考例16で得た2-(フェニルメチル)-8-[1-[4-(4-シアノフェニル)メチル]-4-ビペリジニル]メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン2塩酸塩を用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 137-139 °Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25-1.50 (2H, m), 1.60-2.10 (8H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.40-4.20 (4H, br), 3.53 (4H, s), 3.73 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.82 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.0 Hz).

元素分析値 C₃₃H₄₀N₄Oとして

計算値: C, 77.92; H, 7.93; N, 11.01.

実験値: C, 77.87; H, 7.91; N, 10.85.

【0246】参考例105

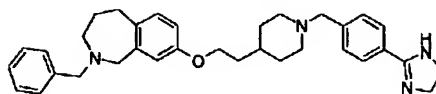
2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化188】

(73)

特開2001-226269

144



参考例17で得た2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[4-(4-シアノフェニル)メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 151-153 °Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-2.10 (12H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.50 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.60-4.00 (4H, br), 3.82 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.20-7.50 (5H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz).

元素分析値 C₃₄H₄₂N₄Oとして

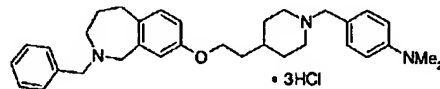
計算値: C, 78.12; H, 8.10; N, 10.72.

20 実験値: C, 77.64; H, 8.02; N, 10.49.

【0247】参考例106

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン3塩酸塩

【化189】



8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2、参考例3および参考例4と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 2.93 (6H, s), 3.10 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.43 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.60-6.75 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.35 (8H, m).

元素分析値 C₃₃H₄₃N₃O・3HClとして

計算値: C, 62.50; H, 7.79; N, 6.63.

実験値: C, 62.20; H, 7.97; N, 6.34.

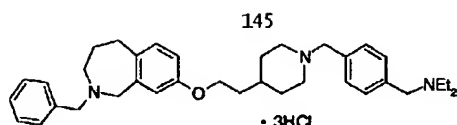
【0248】参考例107

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[4-(N,N-ジエチルアミノメチル)フェニル]メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン3塩酸塩

【化190】

(74)

特開2001-226269



8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2、参考例3および参考例4と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.04 (6H, t, J = 7.0 Hz), 1.20-1.80 (8H, m), 1.85-2.10 (3H, m), 2.51 (4H, q, J = 7.0 Hz), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.46 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.20-7.35 (9H, m).

元素分析値 C₃₀H₃₀N₂O · 3HCl · H₂Oとして

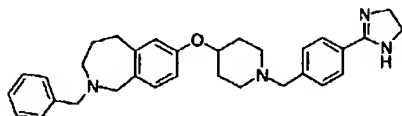
計算値: C, 64.81; H, 8.16; N, 6.30.

実験値: C, 64.44; H, 8.48; N, 6.36.

【0249】参考例108

2-(フェニルメチル)-7-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ビベリジニル]オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化191】



参考例25で得た2-(フェニルメチル)-7-[1-[4-(4-シアノフェニル)メチル]-4-ビベリジニル]オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 122-124°Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.65-2.05 (6H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.65-2.90 (5H, m), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.60-3.95 (4H, br), 3.79 (2H, s), 4.29 (1H, tt, J = 7.4, 3.6 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz).

元素分析値 C₃₂H₃₀N₄O · 0.5H₂Oとして

計算値: C, 76.31; H, 7.80; N, 11.12.

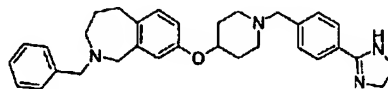
実験値: C, 76.75; H, 7.71; N, 11.17.

【0250】参考例109

2-(フェニルメチル)-8-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]

146

-4-ビベリジニル]オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン
【化192】



参考例28で得た2-(フェニルメチル)-8-[1-[4-(4-シアノフェニル)メチル]-4-ビベリジニル]オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 131-133°Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.65-2.00 (7H, m), 2.27 (2H, ddd, J = 11.5, 8.3, 3.2 Hz), 2.65-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.53 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.60-4.00 (4H, br), 3.81 (2H, s), 4.21 (1H, tt, J = 7.6, 3.6 Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz).

元素分析値 C₃₂H₃₀N₄Oとして

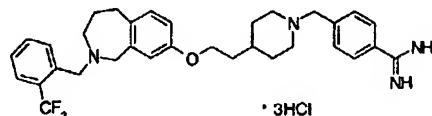
計算値: C, 77.70; H, 7.74; N, 11.33.

実験値: C, 77.29; H, 7.66; N, 11.33.

【0251】参考例110

3-[4-[2-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ビベリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 3塩酸塩

30 【化193】



参考例35で得た8-[2-[1-[4-(4-シアノフェニル)メチル]-4-ビベリジニル]エトキシ]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.05 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.50 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.00-4.70 (3H, br.), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.25-7.65 (7H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

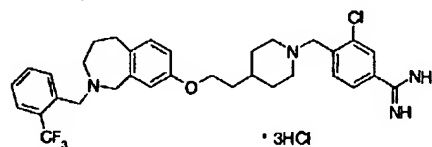
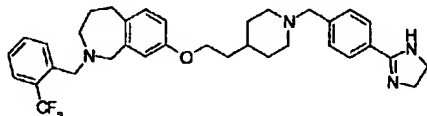
【0252】参考例111

8-[2-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾ

特開2001-226269

148

ロメチル]フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ
-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-
1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミ
ダミド 3塩酸塩
【化196】

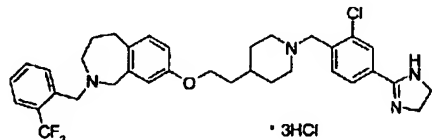
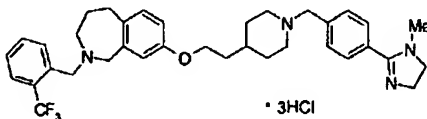


参考例 36 で得た 8-[2-[1-[(2-クロロ-4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20–1.90 (9H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 2.75–2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.80–4.80 (3H, br.), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40–7.65 (5H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0255】参考例114

8- [2- [1- [[2-クロロ-4- (4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル) フェニル] メチル]-4-ビペリジニル] エトキシ]-2- [[2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3塩酸塩
【化197】



参考例 36 で得た 8-[2-[1-[(2-クロロ-4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 209-211°C の無色結晶として得た。

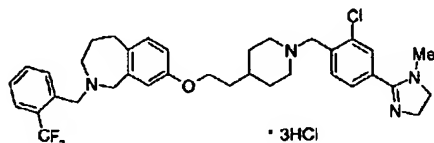
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20–1.95 (9H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 2.70–3.40 (1H, br.), 2.80–2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.78 (6H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40–7.70 (4H, m), 7.76 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0256】参考例115

3-クロロ-4-[4-[2-[2-[2-(トリフルオ

149

8-[2-[1-[[2-クロロ-4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3塩酸塩
【化198】



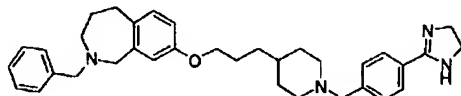
参考例36で得た8-[2-[1-[[2-クロロ-4-シアノフェニル]メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.95 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.44 (2H, t, $J = 9.6$ Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.86 (2H, t, $J = 9.6$ Hz), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.25-7.65 (6H, m), 7.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

【0257】参考例116

8-[3-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ビペリジニル]プロポキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化199】



参考例38の8-[3-[1-[[4-シアノフェニル]メチル]-4-ビペリジニル]プロポキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 131-134°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.45 (4H, m), 1.60-2.00 (9H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz)

(76)

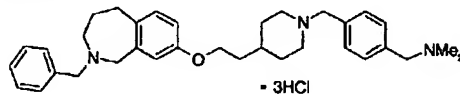
特開2001-226269

150

z), 3.40-4.20 (4H, br.), 3.50 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.60-4.90 (1H, br.), 6.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.72 (2H, d, $J = 6.6$ Hz).

【0258】参考例117

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[[4-(N,N-ジメチルアミノメチル)フェニル]メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3塩酸塩
【化200】



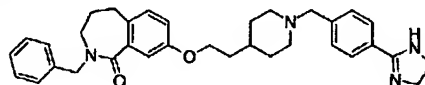
8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2、参考例3および参考例4と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.40 (2H, s), 3.47 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (9H, m).

【0259】実施例1

8-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化201】



参考例22で得た8-[2-[1-[[4-シアノフェニル]メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 86-89°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.00-2.80 (1H, br), 2.66 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 3.17 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.78 (4H, s), 4.02 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.78 (2H, s), 6.88 (1H, dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20-7.40 (8H, m), 7.72 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 74.83; H, 7.57; N, 10.27.

(77)

特開2001-226269

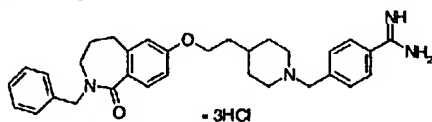
151

実験値: C, 74.87; H, 7.77; N, 10.44.

【0260】実施例2

4-[[4-[2-[[1-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ビペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 3塩酸塩

【化202】



参考例31で得た7-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.85 (11H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.95 (2H, m), 3.18 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.50 (2H, s), 4.02 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.77 (2H, s), 5.00-5.40 (3H, br), 6.63 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 7.20-7.45 (7H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

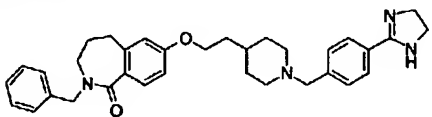
計算値: C, 62.94; H, 7.10; N, 9.18.

実験値: C, 63.27; H, 7.20; N, 9.21.

【0261】実施例3

7-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化203】



参考例31で得た7-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例97と同様の*

製剤例1

(1) 参考例1の1)で得られた化合物	50mg
(2) ラクトース	34mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6mg
(4) トウモロコシ澱粉(のり状)	5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20mg

計 120mg

常法に従い上記(1)~(6)を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

152

* 操作を行うことにより、表題化合物をmp 135-136°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.85 (10H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.95 (2H, m), 3.18 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.60-4.00 (4H, br), 4.01 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.77 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

10 元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

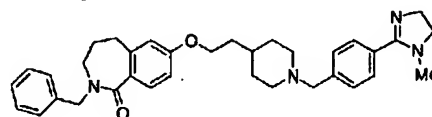
計算値: C, 74.83; H, 7.57; N, 10.27.

実験値: C, 75.35; H, 7.59; N, 10.27.

【0262】実施例4

7-[2-[1-[[4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化204】



参考例31で得た7-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 139-141°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.95 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.19 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.35-3.55 (4H, m), 3.86 (2H, t, $J = 9.6$ Hz), 4.01 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.77 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 75.10; H, 7.74; N, 10.01.

実験値: C, 75.36; H, 7.70; N, 9.76.

【0263】

(78)

特開2001-226269

153

154

製剤例2

(1) 参考例9で得られた化合物	50mg
(2) ラクトース	34mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6mg
(4) トウモロコシ澱粉(のり状)	5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20mg
計	120mg

常法に従い上記(1)～(6)を混合し、錠剤機を用い* *で打錠することにより、錠剤が得られる。

製剤例3

(1) 実施例1で得られた化合物	50mg
(2) ラクトース	34mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6mg
(4) トウモロコシ澱粉(のり状)	5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20mg
計	120mg

常法に従い上記(1)～(6)を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

【0264】参考例1-1 ラット脳由来cDNAを用いたPCR法によるラットSLC-1受容体cDNAの増幅

ラット脳由来poly(A)⁺RNA(クローンテック社)を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラRNA PCR ver. 2キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号: 1および2の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅を行なった。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5'側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA鋳型5 μl、合成DNAプライマー各0.4 μM、0.25 mM dNTPs、pfu(ストラタジーン社) DNAポリメラーゼ0.5 μlおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μlとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー(パーキンエルマー社)を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・30秒、72℃・150秒のサイクルを35回繰り返す、最後に72℃で10分間反応させた。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0265】参考例1-2 PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例1-1で行なったPCR後の反応産物は0.8%の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-ScriptTM Amp SK(+)クローニングキット(ストラタジーン社)の処方に従い、回収したDN

AをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ(*Escherichia coli*) XL-1 Blue(ストラタジーン)に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体*E. coli* XL-1 Blue/ラットSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 miniprep(キアゲン社)を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit(パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られた3クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラットSLC-1タンパク質(配列番号: 3)をコードするcDNA配列(Lakaye, B. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650)の5'側にSal I認識配列が付加し、3'側にSpe I認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した(配列番号: 4)。

【0266】参考例1-3 ラットSLC-1発現CHO細胞の作製

参考例1-2で配列が確認されたラット脳由来のSLC-1の全長アミノ酸配列をコードし、5'側にSal I認識配列が付加し、また3'側にSpe I認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンよりPlasmid Midi Kit(キアゲン社)を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロ

50

(79)

特開2001-226269

155

ホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKKO1.11Hと同一のベクタープラスミド)に加え、T4ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO- SLC-1を構築した。pAKKO- SLC-1で形質転換したE. coli DH5 (トローヨーボー)を培養後、PlasmidMidi Kit (キアゲン社)を用いてpAKKO- SLC-1のプラスミドDNAを調製した。これをCellfect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr^r細胞に導入した。10 μgのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 × 10⁵または1 × 10⁵個のCHO dhfr^r細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEMα培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEMα培地で培養した。選択培地中で増殖してくるSLC-1発現CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンを選択した。

【0267】参考例1-4 全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量の高いCHO/ SLC-1細胞株の選択
参考例1-3で樹立されたCHO/ SLC-1株56クローンの全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量をCytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2.5 × 10⁴個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、³²Sラベルした配列番号: 5のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い3クローンの中から、特にクローン番号44を主に用いた。

【0268】参考例1-5 ヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの単離

ヒト胎児脳由来cDNA library (SUPERSRIPTTM cDNA Library; GIBCOBRL社)を、Genetrappor cDNA positive selection system (GIBCOBRL社)のマニュアルに従って、ファージF1エンドヌクレアーゼを用いて、DNAにnickを入れた後、エシェリヒア コリ エキソヌクレアーゼ I IIで消化することにより、1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA libraryを調製した。Kolakowski Jr.ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258)の報告に基づいて作製した配列番号: 6の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1434-1451に相当)の3'末端にbiotin-14-dCTPをTerminal Deoxynucleotidy

156

l Transferaseを用いて付加し、biotin化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA library 4 μgを95°Cで1分保温した後、氷上で急冷し、biotin化オリゴヌクレオチド20 ngを加え、37°Cで1時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MACNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL社)を用いて、biotin化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした1本鎖ヒト胎児脳由来cDNAを単離し、Kolakowski Jr.らの報告 (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258)に基づいて作製した配列番号: 7の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1011-1028に相当) 50ngをプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2本鎖プラスミドとした。

【0269】参考例1-6 単離したヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの塩基配列の決定

参考例1-5で得られたプラスミドをELECTROMAXTM DH10BTM Cellsにエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリン及びX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でついで分離し、形質転換体E. coli DH10B/hSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep 8 mini prep (キアゲン社)を用いてプラスミドDNAを精製した。塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。その結果、配列番号: 8に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列 (配列番号: 9) は、Lakayeらの報告 (Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220)において、ヒトSLC-1の配列を含むヒト染色体DNA配列 (accession number: Z86090) をもとにしてラットSLC-1から類推された配列として推定されていたヒトSLC-1アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに69及び64アミノ酸上流に開始コドンであるATGがmRNA上で存在することを示している。この配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体Escherichia coli DH10B/phSLC1L8をIFOおよびNIBHに寄託した。

【0270】参考例1-7 ヒト胎児脳由来cDNAを用いたPCR法によるヒトSLC-1cDNAの増幅

ジントラップ法によりクローニングされたヒトSLC-1 DNA配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号: 10および11の合成DNAプライマーと配列番号: 12および13の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅をそれぞれ行なった。前者の増幅DNAをヒトSLC-1(S)と、後者の増幅DNAをヒトSLC-1(L)と命名した。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5'側

157

に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。ヒトSLC-1(S)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1DNA配列を含むプラスミド鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94°C・60秒の加熱の後、94°C・60秒、57°C・60秒、72°C・150秒のサイクルを25回繰り返し、最後に72°C・10分保温した。また、ヒトSLC-1(L)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1DNA配列を含むプラスミド鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94°C・60秒の加熱の後、94°C・60秒、60°C・60秒、72°C・3分のサイクルを25回繰り返し、最後に72°C・10分保温した。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0271】参考例1-8 PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例1-7で行なったPCR後の反応産物は0.8%の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script™ Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) DH5 α competent cell (トローボー) に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒトSLC-1 (S)の形質転換体E. coli DH5 α /hSLC-1(S)とヒトSLC-1 (L)の形質転換体E. coli DH5 α /hSLC-1(L)を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社)を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列は、ヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：10および11の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：14）およびヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：12および13

(80)

特開2001-226269

158

の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：15）にそれぞれ一致した。

【0272】参考例1-9 ヒトSLC-1(S)発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L)発現CHO細胞の作製

参考例1-8で配列が確認されたヒトSLC-1(S)と、ヒトSLC-1(L)が導入されたプラスミドによって形質転換されたE. coliのクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKKO1.11Hと同一のベクタープラスミド)に加え、T4ライゲース（宝酒造）を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)を構築した。pAKKO-hSLC-1(S)およびpAKKO-hSLC-1(L)で形質転換したE. coli DH5 α (トローボー)を培養後、Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)のプラスミドDNAを調製した。これをCellfect Transfection Kit（アマシャムファルマシアバイオテック社）を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr細胞に導入した。10 μ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 \times 10⁵または1 \times 10⁶個のCHO dhfr細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒトSLC-1(S)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンおよび、ヒトSLC-1(L)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー61クローンを選択した。

【0273】参考例1-10 ヒトSLC-1(S)およびヒトSLC-1(L) mRNAの発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択

参考例1-9で樹立されたCHO/hSLC-1(S)株56クローンおよびCHO/hSLC-1(L)株61クローンのmRNAの発現量をCytostar T Plate（アマシャムファルマシアバイオテック社）を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/hSLC-1(S)株およびCHO/hSLC-1(L)株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2.5 \times 10⁴個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、³²Sラベルした配列番号：16のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。 mRNA発現量の高い7ク

(81)

特開2001-226269

159

ローンの中から、特にクローン番号57を主に用いた。
 【0274】実験例1 被験化合物のGTPγSバインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定
 参考例1-10で得られたヒトSLC-1発現CHO細胞クローン57および参考例1-4で得られたラットSLC-1発現CHO細胞クローン44を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水(pH 7.4)にヒト、およびラットSLC-1発現CHO細胞(1x10⁶個)を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー(10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5)を10 ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000×gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー[50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl₂、100mM NaCl、1mM GDP(グアノシン5'-二リン酸)、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオライド)、1mq/ml ペプスタチン、20 mq/ml ロイベプチン、10 mq/ml フォスフォラミドン]に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注後 -80℃で保存し、使用の都度解凍して用いた。被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の96穴プレートに、アッセイバッファーで希釈したSLC-1発現CHO細胞膜画分171μlを分注した後、DMSO溶液で希釈した3x10⁻¹⁰ M MCH 2 ml、種々の濃度に希釈した被験化合物 *

[SEQUENCE LISTING]

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Melanin Concentrating Hormone Antagonist

<130> B00022

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

GTCGACATGG ATCTGCAAAAC CTCGTTGCTG TG 32

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

ACTAGTTCAG GTGCCCTTTC TTTCTGTCCT CT 32

<210> 3

<211> 353

160

* 溶液 2 ml、および [³S]-Guanosine5'-(γ-thio) triphosphate(第一化学薬品 社製) 25 mlを、それぞれ添加した(細胞膜終濃度: 20mq/ml、[³S]-Guanosine5'-(γ-thio)triphosphate終濃度: 0.33nM)。この反応液を25℃で1時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルター(GF-C)を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液(50mM Tris-HCl緩衝液 pH7.5) 300 mlで3回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを50 ml添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。
 結合阻害率(%)=(化合物と MCHを添加したときの放射活性-DMSO溶液を添加したときの放射活性)/ (MCHを添加したときの放射活性-DMSO溶液を添加したときの放射活性) x 100として、結合阻害率(%)から化合物のIC₅₀値を算出した。

【0275】結果を以下に示す。

化合物番号	阻害活性 (IC ₅₀ 値: μM)
参考例1の1)	3
参考例99	0.3
実施例1	0.3

【0276】化合物(1)またはその塩は、優れたMCH受容体拮抗作用を有しており、肥満症などの予防・治療剤として有用である。

【0277】

【配列表】

(82)

特開2001-226269

161

162

<212> PRT

<213> Rat

<400> 3

Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn
 1 5 10 15
 Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg
 20 25 30
 Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly
 35 40 45
 Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala
 50 55 60
 Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile
 65 70 75 80
 Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met
 85 90 95
 Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly
 100 105 110
 Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe
 115 120 125
 Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala
 130 135 140
 Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala
 145 150 155 160
 Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr
 165 170 175
 Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val
 180 185 190
 Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe
 195 200 205
 Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile
 210 215 220
 Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala
 225 230 235 240
 Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg
 245 250 255
 Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr
 260 265 270
 Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr
 275 280 285
 Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser
 290 295 300
 Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys
 305 310 315 320
 Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr
 325 330 335
 Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly
 340 345 350

Thr

<210> 4

<211> 1074

(83)

特開 2001-226269

163

164

<212> DNA

<213> Rat

<400> 4

GTCGACATGG ATCTGCAAACT CTGGTTGCTG TCCACTGCCC CCAATGCCAG CAACATCTCC 60
 GATGCCCGAG ATAATCTCAC ATTGCCGGGG TCACCTGCTC GCACAGGGAG TGTCTCCTAC 120
 ATCAACATCA TTATGCCCTC CGTGTTTGGT ACCATCTGTC TCCTGGGCAT CGTGGGAAAC 180
 TCCACGGTCA TCTTTGCTGT GGTGAAGAAG TCCAAGCTAC ACTGGTGCAG CAACGTCCCC 240
 GACATCTTCA TCATCAACCT CTCTGTGGTG GATCTGCTCT TCCTGCTGGG CATGCCCTTC 300
 ATGATCCACC AGCTCATGGG GAACGGCGTC TGGCACTTTG GGGAAACCAT GTGCACCCTC 360
 ATCAGAGCCA TGGACGCCAA CAGTCAGTTC ACTAGCACCT ACATCCTGAC TGCCATGACC 420
 ATTGACCGCT ACTTGGCCAC CGTCCACCCC ATCTCCTCCA CCAAGTCCCG GAAGCCCTCC 480
 ATGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCGCTCTCCT TCATCAGTAT CACCCTGTG 540
 TGGCTCTACG CCAGGCTCAT TCCCTTCCCA GGGGTGCTG TGGGCTGTGG CATCCGCTG 600
 CCAAAACCGG ACACTGACCT CTACTGGTTC ACTCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660
 CTTCGGTTTG TGGTCATTAC CCGCGCATAC GTGAAAATAC TACAGCCCAT GACGTCTTCG 720
 GTGGCCCCAG CCTCCCAACG CAGCATCCGG CTTCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCAGGGCC 780
 ATTGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCCT ACTATGTGCT GCAGCTGACC 840
 CAGCTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCAGG TTTGTCTACT TGTACAACGC CGCCATCAGC 900
 TTGGGCTATG CTAACAGCTG CCTGAACCCC TTTGTGTACA TAGTGCTCTG TGAGACCTTT 960
 CGAAACCGCT TGGTGTGTGC AGTGAAGCCT GCAGCCGAGG GGCAGCTCCG CACGGTCAGC 1020
 AACGCTCAGA CAGCTGATGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 5

<211> 262

<212> RNA

<213> Rat

<400> 5

GCGAAUUGGG UACCGGGCCC CCCCUCGAGG UCGACGGUAU CGAUAAGCUU GAUAUGGAU 60
 UCCUCGAGCC CGGGGGAUCC GCCCACUAGU UCAGGUGCCU UUGCUUUCUG UCCUCUCCUC 120
 AUCAGCUGUC UGAGCGUUGC UGACCGUGCG GAGCUGCCCC UGGGUCGAG GCUUCACUGA 180
 CAACACCAAG CGUUUUCGAA AGGUCUCACA GAGCACUAGU UACACAAAGG GGUUCAGGCA 240
 GCUGUUAGCA UAGCCCAAGC UG 262

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

CAACAGCTGC CTCACCC 18

<210> 7

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

CCTGGTGATC TGCCTCCT 18

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

(84)

特開 2001-226269

165

166

<213> Human

<400> 8

TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGCGA GGGCAGTTGG GCTTGGAGGC 60
 GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCGCTTCCCA ACTGCGGGGC TTGCGCTCCG 120
 GGACAAGGTG GCAGCGGCTG GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180
 CGGTTGTGGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGATGGACC TGGAAGCCTC GCTGCTGCCC 240
 ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGGCCCGATA ACCTCACTTC GCAGGATCA 300
 CCTCCTCGCA CGGGGAGCAT CTCCTACATC AACATCATCA TGGCTTCGGT GTTCGGCACC 360
 ATCTGCCTCC TGGCATCAT CCGGAATCC ACGTCATCT TCGCGTCGT GAAGAAGTCC 420
 AAGCTGCACT GGTCAACAA CGTCCCGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480
 CTCCTTTTC TCCTGGCAT GGCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGAA TGGGGTGTGG 540
 CACTTTGGG AGACCATGTG CACCTCATC ACGCCATGG ATGCCAATAG TCAGTTCACC 600
 AGCACCTACA TCCTGACCGC CATGCCATT GACCGCTACC TGGCCACTGT CCACCCATC 660
 TCTTCCAGCA AGTTCGGAA GGCCTCTGTG GGCACCCTGG TGATCTGCTT CTTGTGGGCC 720
 CTCTCCTTCA TCAGCATCAC CCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTTCGAGGA 780
 GGTGCAGTGG GCTGCGCAT ACGCTGCCC AACCCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840
 CTGTACCAGT TTTTCTGGC CTTTGGCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC GGCATACGTG 900
 AGGATCTGC AGCCCATGAC GTCTCAGTG GCGCCCGCT CCCAGCCAG CATCCGCTG 960
 CGGACAAAGA GGGTGACCCG CACAGCCATC GGCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020
 GCACCCACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCGCCCGAC CTTCACTTT 1080
 GTCTACTTAT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGTATGCCA ACAGCTGCTT CAACCCCTTT 1140
 GTGTACATCG TGCTCTGTGA GAGTTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTGGT GAAGCCTGCA 1200
 GCCCAGGGC AGCTTCGCC TGTCAGAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260
 AGCAAAGGCA CCTGA 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Human

<400> 9

MeT Ser Val Gly Ala MeT Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn
 20 25 30
 Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro
 35 40 45
 Gln Pro Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala
 50 55 60
 Thr Gly Thr Gly Trp MeT Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly
 65 70 75 80
 Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala
 85 90 95
 Gly Ser Pro Pro Arg Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile MeT
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Gly Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser
 115 120 125
 Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn
 130 135 140
 Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu
 145 150 155 160
 Phe Leu Leu Gly MeT Pro Phe MeT Ile His Gln Leu MeT Gly Asn Gly

(85) 特開 2 0 0 1 - 2 2 6 2 6 9

167 168

165 170 175

Val Trp His Phe Gly Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp

180 185 190

Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Ala Ile

195 200 205

Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg

210 215 220

Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser

225 230 235 240

Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe

245 250 255

Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr

260 265 270

Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu

275 280 285

Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg Met

290 295 300

Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr

305 310 315 320

Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val

325 330 335

Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser

340 345 350

Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu

355 360 365

Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys

370 375 380

Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln

385 390 395 400

Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg

405 410 415

Thr Glu Ser Lys Gly Thr

420

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

GTGACaTGG aCCTGaaGC CTCGCTGCTG C 31

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 11

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCT C 31

<210> 12

(86)

特開 2001-226269

169

170

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 12

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG 33

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 13

AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT 33

<210> 14

<211> 1074

<212> DNA

<213> Human

<400> 14

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT 60
GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC 120
ATCAACATCA TCATGCCCTT CCGTGTTCGGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC 180
TCCACGGTCA TCTTCGGCGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240
GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC 300
ATGATCCACC ACCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC 360
ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC 420
ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCACCCCC ATCTCTTCCA CGAAGTTCCG GAAGCCCTCT 480
GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCTGTG 540
TGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGAG TGGCTGCGG CATACCCTG 600
CCCAACCCAG AACTGACCT CTACTGGTTC ACCCTGTACC AGTTTTTCCT GGCTTTTGCC 660
CTGCCCTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGGCAT GACGTCTCA 720
GTGGCCCCCG CCTCCAGCG CAGCATCCG CTCCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCAGGCC 780
ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGCACCCCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840
CAGTTGTCCA TCAGCCGCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900
TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTT 960
CGCAAACGCT TGGTCTGTG GGTGAAGCCT GCAGCCGAGG GGCAGCTTCG CGCTGTGAGC 1020
AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Human

<400> 15

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGG AGGGCAGTTG CGCTTGAGG 60
CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCCTTCCC AACTGCCGGG CTTGCCCTCC 120
GGGACAAGGT GGCAGCGCT CGAGGCTGCC GCAGCTGCG TCGGTGAGG CGAGCTCAGC 180
TCGGTTGTGG GAGCAGGCGA CCGGCACTGG CTGGATGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC 240
CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGCCCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC 300
ACCTCCTGCG ACGGGGAGCA TCTCTACAT CAACATCATC ATGCTTTCG TGTTCGGCAC 360
CATCTGCCTC CTGGGCATCA TCGGGAATC CACGGTCATC TTCGCGTTCG TGAAGAAGTC 420

(87)

特開2001-226269

171

172

CAAGCTGCAC TGGTGCAACA ACGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA 480
 TCTCCTCTTT CTCTGGGCA TGCCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG 540
 GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCTCAT CACGGCCATG GATGCCAATA GTCAGTTTAC 600
 CAGCACTAC ATCTGACCG CCATGGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCACTG TCCACCCCAT 660
 CTCTCCACG AAGTTCCGA AGCCCTCTGT GGGCACCTG GTGATCTGCC TCCTGTGGG 720
 CCTCTCCTC ATCAGCATCA CCCCTGTGTG GCTGTATGCC AGACTCATCC CCTTCCCAGG 780
 AGGTGCAGTG GGCTGGGCA TACCCCTGCC CAACCCAGAC ACTGACCTCT ACTGGTTTAC 840
 CCTGTACCAG TTTTCTCTGG CCTTTGCCCT GCCTTTTGTG GTCATCACAG CCGCATACGT 900
 GAGGATCTG CAGCCATGA CGTCTCAGT GGGCCCCCCC TCCAGGCCA GCATCCCGCT 960
 GCGGACAAAG AGGGTGACCC GCACAGCAT CCGCATCTGT CTGGTCTTCT TTGTGTGCTG 1020
 GGCACCTAC TATGTCTAC AGCTGACCA GTTGTCCATC AGCCGCCGA CCCTCACCTT 1080
 TGTCTACTTA TACAATGGG CCATCAGCTT GGCTATGCC AACAGCTGCC TCAACCCCTT 1140
 TGTGTACATC GTGCTCTGT AGACGTTCCG CAAACGCTTG GTCCTGTCCG TGAAGCCTGC 1200
 AGCCAGGGG CAGCTTCGG CTGTACGAA CGCTCAGCG GCTGACGAG AGAGGACAGA 1260
 AAGCAAAGGC ACCTGAATA GTT 1 2

83

<210> 16

<211> 420

<212> RNA

<213> Human

<400> 16

CAAAAGCUGG AGCUCCACCG CGGUGGCGGC CGC
 UCUAGCC CACUAGUUA GGUGCCUUUG 60
 CUUUCUGUCC UCUCUCGUC AGCCGUCUGA GCG
 UUGCUGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG 120
 GCUGCAGGCU UCACCGACAG GACCAAGCGU UUG
 CGGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC 180
 ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCC
 AAGCUGA UGGCCGCAUU GUAUAAGUAG 240
 ACAAAGGUGA GGGUCGGGCG GCUGAUGGAC AAC
 UGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGGU 300
 GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAUG GCG
 AUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUUGUC 360
 CGCAGCCGGA UGCUGCGCUG GGAGGCGGGG GCC
 ACUGAGG ACGUCAUGCG CUGCAGGAUC 420

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

FI

ターマコード (参考)

A61P 9/10

101

A61P 9/10

101

19/02

19/02

C07D 401/12

C07D 401/12

401/14

401/14

(88)

特開2001-226269

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB08 CC19 CC23
DD10 EE01
4C076 CC21 CC30 CC42
4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 GA07
MA01 NA14 NA15 ZA45 ZA70
ZA96 ZC03 ZC35 ZC54

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.